# Aerosoltherapie beim Tier

## Verabreichung von Gammaglobulin und Vit A bei Hunden und Ferkeln

BERND HAASE

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545802_0067

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK · 8 München 13 · Telefon 597 397 [52 46 07]

Aus der Medizinischen Tierklinik der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München
Vorstand: Professor Dr. Dr. hc. K. Ullrich

# Aerosoltherapie beim Tier

## Verabreichung von Gammaglobulin und Vitamin A bei Hunden und Ferkeln

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt
von
Bernd Haase
aus
Langebrück

München 1968

| | |
|---|---|
| Dekan: | Professor Dr. J. Kalich |
| Referent: | Professor Dr. H. Kraft |
| Korreferent: | Professor Dr. Dr. h. c. Ullrich |
| Tag der Promotion: | 26. Juli 1968 |

Inhaltsverzeichnis


| | Seite |
|---|---|
| Einleitung | 1 |
| Literatur | 3 |
| Definition | 3 |
| Verträglichkeit | 3 |
| Inhalationszeiten | 7 |
| Verluste an Aerosol | 11 |
| Gammaglobuline | 13 |
| Definition | 13 |
| Verträglichkeit | 13 |
| Vitamin A | 16 |
| Definition | 16 |
| Dosierung | 16 |
| Verträglichkeit | 18 |
| Material und Methoden | 19 |
| Die verwendeten Präparate | 19 |
| Versuchstiere und Inhalationsgerät | 19 |
| Arbeitsmethoden | 21 |
| Eigene Untersuchungen | 25 |
| Kontrollversuche mit Gammaglobulin | 26 |
| Inhalation mit Gammaglobulin vom Rind, durchgeführt beim Hund | 28 |
| Inhalation mit Gammaglobulin vom Rind, durchgeführt bei Ratten und Meerschweinchen | 31 |
| Inhalation mit Gammaglobulin vom Schwein beim Ferkel | 33 |

Seite

Inhalation von Vit A bei Hunden und Ratten 35
Inhalation von Vit A beim Ferkel 38

Diskussion 40

Gammaglobuline 40
Vitamin A 45

Zusammenfassung 49

Literaturverzeichnis 51

UNIV. LEIDEN BIBL.

# Einleitung

Die Aerosoltherapie ist eine, sich in der Entwicklung befindende Therapieform, die in der Humanmedizin seit langem angewendet wird und besonders bei der Behandlung erkrankter Atemwege gute Erfolge aufweist. In der Tiermedizin ist diese Behandlungsmethode bisher wenig eingeführt. An der Medizinischen Tierklinik der Universität München wird sie jedoch seit einigen Jahren zur Behandlung von Tieren mit Erfolg herangezogen.

Mit der zunehmenden Intensivierung der Tierhaltung und den damit verbundenen prophylaktischen und therapeutischen Behandlungsmaßnahmen wird nach Methoden gesucht, die eine arbeitsaufwendige, medikamentelle Versorgung der Tierbestände vereinfachen. Möglichkeiten hierfür sind durch Verabreichung von Medikamenten über Futter oder Trinkwasser und als Aerosol gegeben.

Die Erfolge, die auf dem Gebiete der Aerosolimmunisierung z.B. mit der Herstellung einer aerosolfähigen Vaccine gegen die Staupe der Nerze, die eine wesentliche Erleichterung bei der Behandlung dieser Tiere mit sich bringt, berechtigen zu weiteren Untersuchungen auf dem Gebiet der Aerosoltherapie.

Auf Anregung von Prof. Dr. Kraft wurden daher bei Tieren Versuche mit vernebeltem Vit A und Gammaglobulinen durchgeführt.

Die Versuche wurden an Hunden, Ratten, Meerschweinchen und Ferkeln durchgeführt.

Zur Verwendung kamen die Präparate

Vit A der Fa Deutsche Hoffmann-La Roche AG Grenzach-Baden
Vit A Versuchspräparat "ICM" der Fa Asid München
das Gammaglobulin vom Rind, der Fa Asid München
das Gammaglobulin vom Schwein, der Fa Asid München
das Gammaglobulin der Fa Rentschler
Rinderantigammaglobulinserum der Behringwerke

# Literatur

## Definition

Dautrebande (16) definiert Aerosole als quasi stabile Gassuspensionen von Partikeln des festen oder flüssigen Gaszustandes. Diese Aerosolpartikelchen sind im medizinischen Sinn ein Zwischenzustand, der dazu dient, das Medikament an den Ort der Resorption zu bringen. Erst das sedimentierte Partikel hat biologische Wirkung Nückel (48).

## Verträglichkeit

Voraussetzung für die Anwendung eines jeden Medikamentes ist seine Verträglichkeit, die vom Medikament selbst, der Tierart, der individuellen Reaktionslage des Patienten sowie von der Applikationsart abhängig ist. Neben der erwünschten Wirkung zeigen viele Medikamente auch Nebenerscheinungen, die besonders bei der Aerosoltherapie in Erscheinung treten können, da hier die gesamte Schleimhaut, von der Nasenschleimhaut bis in die Endverzweigungen des Alveolarbaumes mit dem vernebelten Medikament in Berührung kommt und somit dem Medikament eine sehr große Resorptions- bzw. große Angriffsfläche bietet. Nebenwirkungen können sich in einem negativen Erfolg oder aber in schlimmen Fällen mit einer irreversiblen Schädigung oder in allergischen Schädigungen auswirken. Bei der Anwendung eines Aerosols zur Behandlung der Erkrankung der Atemwege, beispielsweise, kommt das Aerosol direkt mit der geschädigten Schleimhaut in Berührung und die Reaktion kann noch heftiger sein.

Ist das Medikament reizauslösend, antwortet der Körper mit Abwehrmaßnahmen, wie Husten und im Bereich der oberen Luftwege mit Sekretion, Infiltration, Ödem- und Spasmenbildung, während in den tieferen Bereichen des Respirationsapparates derartige Schutzvorrichtungen fehlen und somit die Gefahr der Unverträglichkeitserscheinung und Schleimhautschädigung erhöht ist Stieve (59).

Den unphysiologischen Einstrom körperfremder Stoffe beantwortet der Körper mit der Bildung von Antikörpern, Eiweißsubstanzen von Globulincharakter mit

streng spezifischer Struktur. Diese Antikörper besitzen Reaktionsfähigkeit gegenüber jedem Fremdkörper. Der Körper braucht hierzu etwa 9 Tage. Der Primäreinbruch eines Allergens erfolgt nie über eine gesunde Schleimhaut, sondern nur dann, wenn chemische, mechanische oder bakteriell bedingte Permeabilitätsstörungen vorliegen, so z.B. bei Vitamin-A Mangel.

Bei langanhaltender Inhalation kommen nach Kühne (38) möglicherweise drei Arten von Schleimhautschädigungen vor; die allergische Reaktion, die Reizung durch das Treibgas, insbesondere den Sauerstoff, und die Temperatureinwirkung.

Friebel (24) weist darauf hin, daß durch Ausnutzung des osmotischen Druckes bei Applikation von Mineralsalzlösungen therapeutische Erfolge erzielt werden können. Bei der Verwendung stark hypertonischer Lösungen ist jedoch mit Schädigung der Bronchial- und Alveolarepithelien zu rechnen.

Nückel (49) stellt daher an ein Medikament, welches als Inhalat bezeichnet wird, folgende Voraussetzungen:

I. Die Vernebelbarkeit
II. Berücksichtigung der Verhältnisse der Schleimhaut
III. Rücksichtnahme auf die Verträglichkeit des Aerosol beim Patienten

Ad I) Der Wirkstoff muß wasserlöslich sein, da Öle einen Fremdkörperreiz setzen, der bei kurzfristiger Anwendung jedoch reversibel ist. Was jedoch die Wasserlöslichkeit betrifft, ist zu berücksichtigen, daß sich Aerosole auf dem Wege bis in die Endverzweigungen der Lunge vergrößern. Ferner darf bei der Vernebelung die Substanz nicht auskristallisieren; d.h. es dürfen keine gesättigten bzw. keine an der Grenze stehenden Substanzen zur Inhalation verwendet werden, da die Auskristallisation zur Verlegung der Düsen führt.
Die Lösungsmittel dürfen also nicht flüchtiger als Wasser sein, bzw. labile Komplexverbindungen dürfen nicht durch den Vernebelungsvorgang getrennt werden.

Ad II) Die Schleimhaut erfordert einen PH Wert von 7 - 7.5 und eine osmotische Isotonie von $0.55^{o}$ - $0.58^{o}$C. Für die Allgemeintherapie sind möglichst äquilibrierte Salzlösungen (Ringer-Tyrodelösung) und für die lokale Therapie eventuell kolloidale Lösungen von möglichster Plasmaähn-

lichkeit zu verwenden.
Die Elemente Na, K, Ca, sollen im angenäherten molekularen Verhältnis von 100 : 2 : 2 zueinander stehen. Die Temperatur soll ungefähr im Bereich von 36,5 - 37,5°C liegen. Zusammenfassend betont der Autor nochmals, daß für die Allgemeintherapie nur echte, für die Lokalbehandlung möglichst kolloidale Lösungen verwendet werden sollen.

Ad III) Im Hinblick auf den Patienten wird eine geschmackliche Verträglichkeit gefordert, da schlechtschmeckende Stoffe von ihm abgelehnt werden.

## Dosierung

### Allgemeines

Bei der medikamentellen Behandlung eines Patienten hängt der Erfolg neben der pharmakologischen Eigenschaft des Präparates, der Applikationsart und der Reaktionslage des Patienten entscheidend von der Dosierung ab. Während bei den bisher üblichen Behandlungsmethoden die Dosierung mit ziemlich großer Genauigkeit durchzuführen ist, stößt man bei der Aerosoltherapie auf einige Schwierigkeiten.

Entscheidend für die Dosis pro Zeiteinheit ist die Leistungsfähigkeit des Verneblersystems. Neuzeitige Geräte sind in der Lage Inhalate zu erzeugen, die auf Grund ihrer Menge und ihrer physikalischen Eigenschaften lungengängig sind, d.h. bis in die Alveolen gelangen.

Die charakteristischen Maße wurden von Heubner (31) aufgestellt. Er charakterisiert dabei das Aerosol nach Tröpfchengröße und Tröpfchenvolumenspektrum. Von weiterer Bedeutung sind, wie Piekroth (54) betont, die Nebelmenge in Litern pro Minute, die Nebeldichte, d.h. Aerosolsubstanz und Lösungsmittel in mg pro 1 Liter Nebel und die Teilchendichte, d.h. Anzahl der Einzelpartikel pro 1 Liter Nebel.

Hopf (33) beschreibt die für den tiermedizinischen Gebrauch zur Verfügung stehenden Oxyparat-Aerosol-Kombination (Asid München). Dieses Gerät mit dem Parivernebler arbeitet nicht nur mit dem Druckluftkompressor allein, sondern auch mit komprimiertem Gas in Leichtstahlflaschen. Dieses Verneblersystem hat den Vorteil, daß es sich an das Sauerstoffinsufflationsgerät anschließen läßt,

leicht transportabel und von jeder Stromquelle unabhängig ist.

Das vom Vernebler gelieferte Tröpfchenspektrum liegt im Größenbereich von 0,5 - 5 µ. Das bedeutet, der Vernebler erzeugt ein Aerosol das lungengängig ist. Das Teilchenmaximum liegt bei 1 - 2 µ.

Neu an dieser Verneblungsart ist, daß nicht atmosphärische Luft dem fertigen Wirkstoffnebel beigemischt wird, sondern daß zum strömenden Sauerstoff nach dem Injektorprinzip Außenluft durch den Verneblerkamin angesaugt wird und dadurch bereits ein wirksames Sauerstoff-Luftgemisch vor, bzw. beim Verneblungsvorgang erzeugt wird, zu dem sich dann die fein despergierten Wirkstoffteilchen gesellen. Bei einer Abströmmenge von 6 - 7 l $O_2$/Min entstehen ca 20 l Aerosol mit einer Nebeldichte von 20 - 40 mg/l. Diese Nebelmenge entspricht ungefähr dem Atemminutenvolumen eines Großtieres. Das sogenannte offene Inhalationssystem bildet den Vorteil, daß die Atmungslage des Patienten selbst, die Nebelproduktion steuert, bedingt durch Größe und Frequenz des Inspirationssoges. Bei hoher Nebeldichte führen auch kurze Inhalationszeiten und frequente Atmung zum therapeutischen Erfolg. Die Verneblungsdauer beträgt für eine Menge von 2 - 3 ml, je nach Viskosität ca 10 Min. Am Handgriff des Verneblers ist ein Unterbrecher angebracht, der es ermöglicht, den Verneblungsvorgang jederzeit zu unterbrechen, was bei Abwehrbewegungen des Patienten notwendig sein kann. Durch die Unterbrechung kann Substanzverlust des Aerosols vermieden werden.

Damit der Vernebler nur die feinen Teilchen abgibt und größere d.h. nichtlungengängige Teilchen nicht verloren gehen, ist über der Düse eine Abfangvorrichtung, in Form einer Wand eingebaut. An ihr prallen die Tröpfchen ab und fallen in das Verneblergefäß zurück und stehen somit einer neuen Verneblung zur Verfügung.

Messungen, an Aerosolen, die mit dem Pari-Optimal-Vernebler, der in der Oxyparat-Aerosol-Kombination Verwendung findet, hergestellt wurden, ergaben, daß bei Verwendung von 6 - 7 l Kompressionsluft etwa 20 l Aerosol entstehen. Die Nebelmenge läßt sich durch Regulierung am Verneblerkamin so variieren, daß die Nebelmenge zwischen 8,6 und 20,4 l/Min liegen kann. Durch die verschiedene Einstellung des Kamins wird auch die Nebeldichte beeinflußt. Bei Vernebelung einer 10%igen Kochsalzlösung beträgt sie 20 - 45 mg/l. Bei einer Kamineinstellung, bei der der Kamin 9,5 mm herausragt und

der Druck 1,2 atü beträgt, entstehen 18,9 l Nebel mit einer Nebeldichte von 29 mg/l. Das Tröpfchenspektrum des Nebels liegt zwischen 1 und 5,7, wobei über 80 % der vernebelten Kochsalzlösung aus Teilchen bestehen, die kleiner als 4 µ im Durchmesser sind. Da die optimale Tröpfchengröße für eine Tiefeninhalation zwischen 0,5 und 5 µ liegt, beliefert das Gerät also ein für medizinische Zwecke brauchbares Aerosol.

In 10 Min. vernebelt der Apparat ca 2,5 ml, wobei sich der Medikamentenverbrauch und das Tröpfchengrößenspektrum je nach dem Wirkstoff bzw. dessen Konzentration und Viskosität ändern.

Von Bedeutung für die Verneblungsdauer ist der Viskositätsgrad des Medikamentes, der zum Teil so ungünstig sein kann, daß eine Vernebelung nicht mehr möglich ist.

Was den Zerstäubungsgrad anbelangt, erachtet Heubner (31) den Einfluß der Art der zerstäubten Flüssigkeit Wasser oder Glycerinöl auf den Zerstäubungsgrad, wenn auch nicht für ganz verschwindend, so doch für geringgradig.

Martini, Rauch und Thurner (43) kommen zu dem Ergebnis, daß die Tröpfchen bei einem öligen Aerosol wesentlich größer sind als bei Zerstäubung wässriger Lösungen. Dünnflüssige Lösungsmittel lassen sich leichter vernebeln. Durch Verdünnung z.B. mit physiologischer Kochsalzlösung oder anderen Flüssigkeiten wird jedoch die Wirkstoffkonzentration abgeschwächt oder die Inhalationsdauer erhöht.

## Inhalationszeiten

Über die Dauer der Inhalation liegen schwankende Angaben vor, die sich einmal durch die verschiedenen Verneblungsgeräte, andererseits durch das zu vernebelnde Medikament und den Patienten erklären lassen. Auch Viskosität und Medikamentenkonzentration spielen eine Rolle.
Zur Aerosoltherapie eignen sich am besten hochwirksame Arzneimittel, die in Lösungen mit geringer Viskosität gelöst sind. Martini (44) empfiehlt daher zur Verkürzung der Inhalationszeiten die Vernebelung von kleinen Volumen konzentrierter Lösungen und die Erzeugung von großen Nebelmengen mit mehreren Düsen. In der Medizinischen Tierklinik der Universität München werden für Groß-

und Kleintiere tägliche Inhalationszeiten von ca. 10 Minuten als ausreichend erachtet.

Enigk (20) kommt beispielsweise bei der Behandlung von Rindern mit Lungenwurmbefall oft mit einer einmaligen Inhalation von 15 Minuten Dauer aus, wobei er das Atemvolumen des Rindes mit 86 ± 10 l/Min annimmt. Manchmal kommt er jedoch mit einer Inhalation nicht aus, besonders wenn Bronchopneumonien durch die Therapie auftreten und anschließend eine Antibioticainhalation notwendig wird.

Kraft (35) erzielte bei Inhalation mit Chloromycetinsuccinat beim Hund wirksame Blutspiegel bei einer Inhalationsdauer von 5 Minuten.

Morries et al (48) berichten über die aerogene Immunisierung von Nerzen mit eiadaptiertem Staupevirus vom Lederlestamm bzw. Haigs Onderstepootstamm. Die Tiere wurden über eine Stunde in eine Aerosolkammer gesperrt und dem Vaccinespray ausgesetzt, wobei der Immunisierungseffekt von Morries mit 75% angegeben wird. Die von den Behringwerken entwickelte Staupevaccine ergibt bei Vernebelung in den Nistkästen der Nerze eine vollwertige Immunität bei einer Vernebelungsdauer von 15 - 30 Sekunden Ackermann (3). Über die Inhalationszeiten beim Menschen liegen ebenfalls recht unterschiedliche Angaben vor. Während Möller (47) bei Penicillininhalation mit einer Vernebelungsdauer von 1 - 10 Minuten auskommt, wird von Bilger, Heilmeyer und Meyer (5) die Inhalationszeit mit 1 1/2 - 2 Stunden angegeben.

Um die Inhalationszeiten zu verkürzen,empfiehlt Martini (42) daher eine konzentrierte Lösung mit kleinem Volumen und die Erzeugung großer Nebelmengen durch Verwendung mehrerer Düsen.

Heubner (31) stellt fest, daß spätestens 16 Minuten nach Beginn der Inhalation Farbstofflösungen, die in die Alveolen vorzudringen vermögen, bis in die entferntesten Körperregionen gelangen.

Tröpfchengröße

Nach Davies (14) werden Teilchen (kugelförmig, Dichte 1) über etwa 12 µ Durchmesser ganz oder teilweise in den oberen Abschnitten der Luftwege abgeschieden; sie gelangen nicht in merklichen Umfang in Lungenteile mit respira-

torischer Funktion.

Unterhalb 12 µ Durchmesser beginnt die Wahrscheinlichkeit des Erreichens von Alveolen oder respiratorischen Bronchiolen zu steigen. Die Abscheidung erfolgt jetzt zunehmend durch Sedimendation. Bis herab zu 4 µ Tröpfchendurchmesser werden die Partikel nahezu vollständig in den Atemwegen zurückgehalten. Kleinere Teilchen gelangen in steigendem Prozentsatz wieder in die Ausatmungsluft.

Die Ausscheidung in den Alveolen erreicht in einem Durchmesserbereich von etwa 0,8 - 1,6 µ ein Maximum von rund 50 %. Sie sinkt bei kleineren Teilchen wieder ab um bei ca 0,2 - 0,3 µ ein Minimum zu durchlaufen. Rund 80% aller eingeatmeten Teilchen dieser Größenordnung werden wieder ausgeatmet. Alle Betrachtungen gelten für die reine Mundatmung, da die Nase als zusätzlicher Filter wirkt.

Heubner (31), der seine Versuche mit Farbstofflösungen durchführt, gibt die Tröpfchengröße der medizinischen Aerosole mit 5 - 20 µ Durchmesser an.

Busch und Brinkmann (10) unterscheiden bei den Tröpfchengrößen zwischen den erkrankten Lungenteilen und geben den Durchmesser mit 6 - 20 µ bei Trachealbronchitiden an, während sie bei reinen Bronchitiden 2 - 6 µ betragen soll.

Findeisen (23) geht von rein mathematischen Überlegungen aus. Vom Schema des Bronchialbaumes und den Vorgängen, die das Absetzen der Tröpfchen verursachen, kommt er zu Ergebnissen, mit Hilfe derer er für die einzelnen Abschnitte der Atemwege optimale Teilchengrößen angibt. Es sollen Tröpfchen vom Durchmesser 30 µ zum Teil schon überwiegend in der Trachea abgesetzt werden. Partikel mit einem Durchmesser von 10 µ gelangen an die Grenze des respiratorischen Teils der Lunge. Teilchen mit Durchmesser 3 µ schlagen sich größtenteils in den broncholi terminales und den Alveolen nieder. Bei einem Durchmesser von 1 µ soll sich der Nebel zu 80% in den ducctuli und sacculi absetzen und nur zu 2,6% die Lunge wieder verlassen. Während Teilchen mit einem Radius von 0,3 nur zu 35 % in der Lunge verbleiben und zu 65 % wieder ausgeatmet werden.

Aerosole müssen angemessene Zeit in der Schwebe bleiben. Die Grenze sind 0,001 $cm^3$; entsprechend ca 10 µ für den Teilchendurchmesser, dies entspricht bei der Dichte 1 einem Gewicht von $10^{-9}$g = 0,001 t. Bei 11000 ist ungefähr

diejenige Größe erreicht, bei der neben der Gravidation die Molekularbewe - gung auf das Verhalten der Teilchen wesentlichen Einfluß gewinnt.

Böhm (8) prüft die theoretischen Ergebnisse Findeisens nach und kommt zudem Ergebnis, daß Teilchen in einer Größenordnung von 0,5 - 5 Mikron bei einer Tiefeninhalation in die Alveolen gelangen und dort zur lokalen Wirkung bzw. Resorption kommen.

Von Dognen und Biffault (17) wurde gezeigt, daß unter normalen Umständen kein Ion über den Anfangsteil der Trachea hinauskommt. In die tieferen Atemwege gelangen nur schwere Ionen oder feinteilige Aerosole. Die sie bewegende Kraft ist der inspiratorische Unterdruck. Um einen therapeutischen Erfolg zu erzielen, müssen die Teilchen bronchioalveoläres Epithel erreichen und dürfen sich nicht an den ersten Hindernissen niederschlagen.

Der vom Vernebler erzeugte Nebel ist nicht stabil, sondern unterliegt Veränderungen. Physikalische und chemische Eigenschaften des Lösungsmittels, der Luft und des Wirkstoffes können eine Durchmesserveränderung der Tröpfchen zur Folge haben Pickroth (54)

Hochmolekulare Wirkstoffteilchen erleiden eine Größeneinbuße durch Verdampfung an der Luft, dann wenn die relative Luftfeuchtigkeit niedrig ist. Wirkstoffteilchen mit geringer Molekulargröße nehmen dagegen schon bei mittlerer relativer Luftfeuchtigkeit Wasser aus der Luft auf, ebenso wie eine starke Konzentration eines vernebelten Medikamentes Wasser aufnimmt. Es stellt sich also zwischen dem Dampfdruck, der Tröpfchenoberfläche und dem Partialdruck des Wasserdampfes der Luft ein Gleichgewicht ein. Die Tröpfchengröße unterliegt also Veränderungen durch die hohe Luftfeuchtigkeit in der Trachea. Das bedeutet, daß kleinmolekulare Tröpfchen auf dem Weg bis in die Alveolen an Größe zunehmen Zebel (65)

Abramson (2) empfiehlt Glycerinzusatz zum Stabilisieren des Nebels, da durch Verminderung des Dampfdruckes die vorzeitige Verdampfung von Nebelteilchen verhindert wird. Durch das Glycerin soll auch die Resorption in der Lunge verzögert werden, während die Vernebelungsdauer durch diesen Zusatz trotz Verdoppelung der Viskosität nicht wesentlich verlängert werden soll.

Für den Grad der Sedimentation ist außer der Teilchengröße die Strömungsgeschwindigkeit des Aerosols von Bedeutung. Die zwischen dem Expirations- und Inspirationsvorgang erfolgende Verwirbelung der Tröpfchen ist für die Sedimentation und damit für die Resorption ein wichtiger Faktor Heubner (31).

Daraus geht hervor, daß der Atemfrequenz bei der Aerosoltherapie eine große Bedeutung zugemessen werden muß.

Nach Pichlmaier (53), der seine Versuche am Menschen durchführte, wurden bei einer Atemfrequenz von 5 Zügen/Min 50 % einer vernebelten Menge im Harn wieder ausgeschieden, während die Ausscheidungsmenge im Harn bei 30 Atemzügen pro Minute nur 10 % betrug.
Zu gleichen Ergebnissen kommen Hilger, Heilmeyer und Meyer, die ihre Versuche mit PAS durchführten.

Tiefe Atmung hat eine bessere Belüftung der tieferen Abschnitte der Lunge zur Folge und die Resorptionsmöglichkeit ist daher größer. Bei frequenter Atmung sedimentieren die Teilchen vorzeitig. Je heftiger die Atmung erfolgt, um so stärker ist die Ausschleuderung an den gekrümmten Stellen der oberen Atemwege.

Eine vorzeitige Sedimentation an den Schleimhäuten tritt auch dann ein, wenn das Aerosol eine höhere Temperatur als die Körpertemperatur aufweist Evers (19).

Verluste an Aerosol

Im Idealfall sollte nur während der Inspiration vernebelt werden, was beim Tier im Gegensatz zum Menschen nur schwer möglich ist. Der Vernebler der Oxyparat-Aerosol-Kombination weist einen Unterbrecher auf; jedoch ist es ganz besonders bei kleineren Tieren kaum durchführbar, nur während der Inspirationsphase zu vernebeln. Wenn aber von der Unterbrechung kein Gebrauch gemacht wird und auch während der Exspirationsphase vernebelt wird, geht die Hälfte des Aerosols von vornherein verloren.

Von der inspirierten Menge gehen weitere Teile dadurch verlustig, daß sie auf dem Wege vom Vernebler bis zur Respirationsfläche der Lunge ausgeschleudert

werden oder am "Nasenfilter" hängen bleiben. Landahl und Black (40) geben die Verluste bei ruhiger Atmung wie folgt an:

Verluste bei einem Tröpfchendurchmesser von ca 2 µ : 20 %
Verluste bei einem Tröpfchendurchmesser bei ca 4 µ : 50 %
Verluste bei einem Tröpfchendurchmesser bei ca 6 µ : 60 %
Verluste bei einem Tröpfchendurchmesser bei ca 12 µ : 80 %

Es ist jedoch anzunehmen, daß die Filterwirkung individuell, je nach dem augenblicklichen Zustand der sehr schwellungsfähigen Nasenschleimhaut in ziemlich weiten Grenzen schwankt. Außerdem passieren ölige und staubförmige Partikel den Nasenfilter leichter als wässrige Lösungströpfchen. Alle obigen Angaben gelten für ein gesundes Individuum.

Pattle (52) zeigt, daß Teilchen über 9 µ fast vollständig, Teilchen von 1 µ, zu 10 - 20 % in den Nasengängen zurückgehalten werden.

Bilger und Schießle (6) rechnen mit ca 50 % Aerosolverlust durch Koagulation und Wiederausatmung. Über die Filterfähigkeit der Nase beim Tier liegen weitere folgende Angaben vor:

Lehmann (41) gibt den Verlust beim Hund je nach Rasse mit 30 bis 70 % an.
Nach Davies (14) werden beim Kaninchen Teilchen von über 7 µ vollständig und Teilchen von 3 µ zu 50 % abgefiltert.
Verluste an Aerosolteilchen können aber auch durch Wiederausatmung auftreten. Nach Davies (15) beginnt sie etwa bei 4 µ und erreicht ihr Maximum bei Tröpfchengröße von 0,2 - 0,3 µ mit ca 80 %.
Van Weigh und Patterson (64) geben die Verluste durch Wiederausatmung wie folgt an:

5 80 %; 2 20 %; 0,8 50 % und 0,2 72 %.

Nach Oldiges (51) eignen sich bei einer Tröpfchengröße bis 1 µ Nasenatmer mit einer hohen Atemfrequenz nur bedingt. Ein großer Teil wird im Nasenrachenraum zurückbehalten oder durch Expiration aus der Lunge entfernt. Nur rund 30% wird in der Lunge zur Abscheidung kommen und bis in die Alveolen vordringen.

Aus all diesen Angaben geht hervor, daß die Dosierung bei der Aerosoltherapie ungenau und mit großen Unsicherheiten behaftet ist.

# Gammaglobuline

## Definition

Laut "US Commisson on Plasma Fractionation and Related Process" ist Gammaglobulin diejenige Plasmafraktion, die Proteine enthält, und dessen elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit unter $-2,8 \cdot 10^{-5} cm^2 v^{-1} sec^{-1}$ liegt, bei einem Veronalpuffer von PH 8,6 und einer Ionenstärke von 0,1.

Hitzig (32) geht von immunologischen Kriterien aus. Danach sind Gammaglobuline sämtliche Eiweiße, die mit einem spezifischen Antigammaglobulinserum reagieren.

Doerr (18) macht keinen Unterschied zwischen sensibilisierenden und immunisierenden Antikörpern.

Über das Molekulargewicht von Gammaglobulinen liegen unterschiedliche Angaben vor.

Nach Hitzig (32) beträgt das Molekulargewicht des Gammaglobulins 150 000.

Cort und Fencl (12) geben die Eiweißmolekulargewichte für Albumine mit 70 000 und für Globuline mit 200 000 an.

## Verträglichkeit

Nach Barandun (4) verhalten sich alle Laboratoriumstiere nach einmaliger intravenöser Gammaglobulininjektion indifferent.
Unverträglichkeitserscheinungen müssen auch bei der intravenösen Gammaglobulininjektion beim Menschen nicht obligat sein (Lang, Schettler, Wildhack (39)).
Die Autoren geben als Beispiel der Häufigkeit von Reaktionen nach intravenöser Verabreichung von Standardgammaglobulin, bei 70 Probanden unter Standardbedingungen, bei der Infundierung einer 1,45%Gammaglobulinlösung, die innerhalb von 90 Minuten infundiert wurde, wie folgt an:

| Anzahl der Probanden | der Reagenten | der Nichtreagenten |
|---|---|---|
| 70 ( = 100%) | 21 ( = 30%) | 49 ( = 70%) |

Die Häufigkeit von Reaktionen bei Probanden mit und ohne Antikörpermangelsyndrom (AMS) unter Standardbedingungen:

| Anzahl der Probanden | | der Reagenten | Nichtreagenten |
|---|---|---|---|
| a) ohne AMS | 55 | 7 | 48 |
| b) mit AMS | 15 | 14 | 1 |

Eine Erklärung für den Fall b) konnte nicht gegeben werden.

Die Intoleranzerscheinungen waren in der Regel um so heftiger, je fortgeschrittener das Leiden war. Gammaglobulin ist auch bei wiederholter Verabreichung gut verträglich.

Bei der intravenösen Injektion besteht die Gefahr der Schädigung des "tachycardischen Kreislaufkollapses", - während dasselbe Eiweiß als Blut oder Plasmakonserve reaktionslos vertragen wird. Barandun (4)
Fälle einer Unverträglichkeit wie angioneurotisches Ödem bzw. anaphylaktischer Schock sind nach Gross (28) selten.

Der Wirkungsmechanismus, welcher den erwähnten Nebenerscheinungen bei intravenöser Gammaglobulinzufuhr zu Grunde liegt, ist nicht bekannt. Theoretisch besteht die Möglichkeit, daß bei der Herstellung der Gammaglobuline nicht näher indentifizierte, kreislaufaktive Substanzen angereichert werden. Andererseits ist es auch möglich, daß die Unverträglichkeitsreaktionen auf der Zerstörung labiler Hemmstoffe beruhen. Auch muß an die Möglichkeit einer partiellen Denaturierung des Gammaglobulins mit Bildung von hochmolekularen Komplexen gedacht werden.

Nach Martin Du Pan (42) werden intravenöse Gaben von Gammaglobulinmengen (160 - 320 mg) in 5 ml physiologischer Kochsalzlösung von Kindern und Erwachsenen gut vertragen.

Unterschiede ergaben sich beim Tier, wo ein großer Teil ein vollständig indifferentes Verhalten zeigte.

Eine primäre Unverträglichkeit konnte jedoch durch fortgesetzte Injektionen gesteigert werden. Martin Du Pan, Wenger, Scheidecker, Koechli, Roux (42) weisen auf die lokalen schmerzhaften Reizerscheinungen bei intramuskulären Injektionen hin. Komplikationen sind jedoch selten. Über die Verteilung im Körper machen Gittin, January and Faw (26) folgende Angaben:

Ungefähr die Hälfte des Gammaglobulins, das im Gefäßsystem enthalten ist, diffundiert in das Interstitium und gelangt durch die lymphatischen Gefäße zurück. Die biologische Halbwertszeit wird mit 20 Tagen angenommen.

Über die Resorption machen obige Autoren folgende Angaben:
24 Stunden nach intramuskulärer Injektion eines radioaktiv markierten Gammaglobulinpräparates können an der Injektionsstelle noch 50 - 70 %, nach 2 Tagen noch über 35 % der applizierten Dosis bzw. Aktivität an der Injektionsstelle nachgewiesen werden.

Über die Serumspiegelwerte von Gammaglobulinen, speziell beim Schwein, liegen folgende Angaben vor:
Boguth (7) gibt den Gamma-Globulingehalt des Schweineserums mit 19,8 % an, Stöckl (62) mit 18,2 - 34,4 %.
Kalich und Kovacs (34) zeigen, daß bei der Geburt eines Ferkels kein Gammaglobulin vorhanden ist und der Serumspiegel nach 24 Stunden mit ca 54 % Gammaglobulin seinen Höhepunkt erreicht, um bis zum Ende der Woche wieder auf 19,5 abzufallen. In der 5. Woche erreicht er seinen tiefsten Punkt, um dann auf Grund der Eigensynthese des Tieres wieder anzusteigen.

# Vitamin A

## Definition

Als Internationale Einheit wurde auf dem 2. Londoner Vitamin Kongreß 1934 definiert:

0,6 reines Carotin entsprechen einer Internationalen Einheit.
0,6 Carotin = 0,3 Vitamin A.
1949 wurde ebenfalls in London definiert:
3,44 mg Vitamin-A-Acetat entsprechen 10 000 IE Vitamin A in Öl.

## Allgemeines

Vitamin A zeichnet sich bei der Therapie durch gute Verträglichkeit aus und wird bei therapeutischer und prophylaktischer Behandlung sowohl subkutan, intramuskulär, intravenös und auch per os appliziert, wobei bei der Resorption über den Verdauungstrakt eine ungeschädigte Schleimhaut sowie eine normale Sekretion vorausgesetzt ist. In der Literatur wird Vitamin A auch als Epithelschutzvitamin bezeichnet. Ein Mangel an Vitamin A führt an allen Organen zu Veränderungen. Scheunert, Trautmann (56) Bei Jungtieren ist vermindertes Wachstum und Anfälligkeit gegenüber Infektionen charakteristisch für einen Fehlbedarf.

## Dosierung

Abderhalden und Mouriquand (1) geben den Tagesbedarf eines erwachsenen Menschen mit 2500 - 5000 IE; das entspricht 1 - 2 mg, wobei eine normale Gallenzufuhr und eine ungestörte Resorption vorausgesetzt sind.
Nach Goumelle und Marnay (27) sollte die Tagesdosis für einen Menschen zwischen 100 000 und 200 000 IE liegen und mehrere Wochen gegeben werden.
Scheunert, Trautmann (56) bemessen die therapeutische Dosis in der Veterinärmedizin auf den zwanzigfachen Tagesbedarf.
Stepp, Kühnau, Schroeder (59) geben den Tagesbedarf beim Menschen mit 1500 und Wagner mit 2000 IE an.

Guilbert und Hart (29) weisen darauf hin, daß der Vitamin A-Bedarf der Körpergewicht direkt proportional ist. Unter Berücksichtigung der Wachstumszunahme, des Grades der Nachtblindheit in Tierfarmen und Verhornung der Scheidenschleimhaut als Gradmesser kommen sie zum Ergebnis, daß der tägliche Bedarf für Ratte, Schwein, Schaf, Rind und Pferd zwischen 3,8 und 6,4 µ Vit A pro Körpergewicht liegt.

Braude et al (9) bezeichnen den Mindestbedarf eines acht Wochen alten Schweines und älterer Tiere mit 100 IE Vitamin A pro 10 lt Lebendgewicht pro Tag. Nach Schoop (57) wird bei einer Vitamin A Zufuhr von 60 IE pro Kilogramm Körpergewicht der tägliche Bedarf gesichert. Reserven werden keine gebildet. Als gute Verabreichung werden 200 IE pro kg Körpergewicht angesehen. Als Vitaminstoß in den ersten 24 Stunden sollen beim Kalb per os 100 000 - 250 000 IE per os gegeben werden und weiterhin täglich 6000 - 10 000 IE bis zur Aufnahme von Grünfutter.
Frape (25) stellt als Minimalerfordernis für junge Schweine einen Gehalt von 800 IE/lt Futter auf.

## Vitamin A Verteilung im Körper

Neuweiler (50) gibt den Serumspiegel bei Frauen mit 190 - 385 IE in 100 $cm^3$ an. Ca 3 Stunden nach einer Vitamin A Belastung von ca 300 000 IE betragen die Werte 480 - 1170 IE pro 10 $cm^3$ Serum.

Nach Stepp, Kühnau, Schroeder (59) liegen die Serumwerte beim Menschen zwischen 100 und 200 IE pro 100 ml Serum. Die Leber enthält ca 220 - 250 IE/g feuchter Substanz.
Die Lungen enthalten nach Untersuchung der Autoren an Hunden nur Spuren von Vitamin A. Dabei ist zu berücksichtigen, daß der weibliche Organismus zu weit besserer Speicherung fähig ist, als der männliche.
Die vom Organismus aufgenommenen Mengen gelangen ins Blut und werden dann rasch von der Leber aufgenommen.

Nach Gounelle und Marnay (27) steigt nach Verabreichung von 200 000 IE bzw. 500 000 IE Vit A der Blutspiegel ab der 3. Stunde an, um nach 6 Stunden wieder auf die Norm abzufallen. Während dieser Zeit kann sich eine Blutspiegelhöhe von 500 bzw. 1000 IE pro 100 ml Blut einstellen. Diese Blutspiegelhöhe

kann eine Steigerung erfahren, wenn Vitamin A in wässriger Dispersion verabreicht wird. Nach 24 Stunden sind die Vitamin A Konzentrationen nur noch wenig höher als bei Versuchsbeginn. Bis dahin hat die Leber einen Großteil des Vitamin A aus dem Blut aufgenommen und gespeichert.
Die verschiedene Aufbereitung der Vitamin A Präparate ist für die Resorption von Bedeutung. Die Resorption von wasserdispergiertem Vitamin A ist sowohl bei oraler als auch bei parenteraler Applikation weit besser als bei öliger. (Christensen, Engelund, Munch, Terp (11) )
Der Autor und seine Mitarbeiter konnten zeigen, daß bei intramuskulärer Verabreichung öliger Vit A Präparate kein signifikanter Anstieg des Vitamin A Gehaltes in der Leber auftrat, und sich fast die gesamte Vit A-Dosis nahezu zwei Monate lang in der Injektionsstelle nachweisen ließ. Wasserlösliche Vitamin A Präparate intramuskulär appliziert, führten dagegen zu einem schnellen signifikanten Anstieg der Leberwerte.

Zu gleichen Ergebnissen kommen Pilz und Schenk (54) und geben als Erklärung an, daß sich der Organismus aus dem intramuskulär gesetzten Depot den nötigen Bedarf holt, ohne dabei die Leber als Speicher und Verteilungsort einzubeziehen. Erst bei hohen, öligen, intramuskulären Gaben gibt das Depot Mengen ab, die den augenblicklichen Vit A Bedarf im Organismus decken.

Verträglichkeit

Nach den Erfahrungen der Therapie werden Vit A Präparate im allgemeinen sehr gut vertragen. Per os gegeben, werden sie vom gesunden Darm vollständig resorbiert.

Unverträglichkeitserscheinungen können durch allergische Reaktionslagen seitens des Patienten auftreten. Kraft (36)

Meyler (46) zeigt, daß Vit A Intoxikationserscheinungen verursachen kann, nämlich dann, wenn der Organismus große Dosen über lange Zeit hinweg aufnimmt. Man rechnet, daß über mindestens 75 000 IE täglich im Laufe eines halben Jahres gegeben werden müssen, um Unverträglichkeitserscheinungen hervorzurufen. Diese Unverträglichkeitserscheinungen zeichnen sich durch Kopfschmerzen, Diarrhoe, Kongestionen, Reizerscheinungen am Periost und in schuppigen Veränderungen an den Schleimhäuten aus.

# Material und Methoden

## Die verwendeten Präparate

### Gammaglobulin vom Schwein (Asid)

enthält in wässriger Lösung 10 % Gammaglobuline, die aus dem Serum vom Schwein durch Fraktionierung gewonnen wurden.

### Gammaglobulin vom Rind (Asid)

Als Gammaglobulin kam das Gammaglobulin der Firma Asid zur Verwendung, welches 10% Gammaglobuline aus Rinderserum und Rinderkolostrum in physiologischer Kochsalzlösung enthält. Es stellt ein multipartielles Konzentrat mit polyvalentem Spektrum an Antikörpern dar.
Die Anwendung des Präparates soll subkutan oder intramuskulär erfolgen.

### Vitamin A

Als Präparat stand das wassermischbare Vitamin A der Firma La Roche zur Verfügung. Dieses Präparat ist subkutan, intramuskulär, intravenös und oral applizierbar. Die Bestimmung des Vitamin A Gehaltes 180 000 IE an Stelle der angegebenen 100 000 IE pro 1 $cm^3$. Da sich das Präparat in seiner reinen Form nicht vernebeln ließ, wurde es in den folgenden Versuchen mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 2 verdünnt, und konnte somit als Aerosol zur Verwendung kommen.

## Tiere

Als Versuchstiere dienten männliche und weibliche Hunde, Ratten, Ferkel und Meerschweinchen von verschiedenem Gewicht. Bei den Hunden handelte es sich um klinikeigene Tiere, sowie um stationär aufgenommene Patienten. Die Ferkel wurden unter Praxisverhältnissen während meiner tierärztlichen Tätigkeit bei Patientenbesitzern inhaliert. Die für die Vitamin A Inhalation verwendeten Ratten waren Tiere, die vom Physiologischen Institut der Tierärztlichen Fakultät der Universität München unter Vitamin A freien Bedingungen aufgezo-

gen worden waren.

Als Inhalationsgerät kam das Oxyparat-Sauerstoff-Aerosolgerät zur Verwendung. Dieses Gerät besteht aus dem Vernebler, einem Manometer mit Durchflußmesser, einer Gaszuleitung und einer Treibgasflasche. Der Vernebler enthält einen Unterbrecher, der es gestattet, den Vernebelungsvorgang jederzeit zu stoppen. Der Zugluftkamin ragt ca 9 - 10 mm heraus. Die Leistung des Verneblers beträgt bei dem eingestellten Zugluftkamin von ca 10 mm und einer Gasdruck-stromgeschwindigkeit von 12 l/Min ca 0,3 ml physiologischer Kochsalzlösung. Von der Möglichkeit der Unterbrechung des Vernebelungsvorganges während der direkten Inhalation wurde kein Gebrauch gemacht, da eine Unterbrechung synchron zum Atemrhythmus der Tiere nicht möglich war. Den Hunden wurde ein Atembecher aufgesetzt, bzw. inhalierten durch eine Trachealsonde. Die Ferkel wurden in einer Kiste dem Aerosol ausgesetzt und die Laboratoriumstiere inhalierten im Narkosekasten. Bei der Inhalation im Narkosekasten wurden die Tiere in entsprechende Drahtkäfige gesperrt, um sie daran zu hindern, das sich an den Wänden des Narkosekastens und am Fell der Nachbartiere niedergeschlagene Aerosol oral aufzunehmen.

Bei der Inhalation mit Gammaglobulinen wurde als Treibgas Carbogen (ein Gemisch aus Sauerstoff und Kohlendioxyd) verwendet, für die Versuche mit Vitamin A dagegen Preßluft, um eine Verminderung des Vitamingehaltes durch Sauerstoff zu vermeiden.

Bei den durchgeführten Versuchen traten keine Unverträglichkeitserscheinungen auf, auch dann nicht, wenn Tiere wiederholt mit artfremden Eiweiß inhaliert wurden. Abwehrbewegungen wurden beobachtet, dürften jedoch auf die ungewohnte Art der Behandlung, d.h. Geräusche des Verneblers und Einengung der Bewegungsfreiheit durch den Atembecher erklärbar sein, kaum jedoch auf Reizerscheinungen durch das Aerosol.

Die Inhalationszeiten bei Versuchen in der Klinik wurden teils willkürlich, teils unter Berücksichtigung der aufzunehmenden Aerosolmenge, die für einen zu erwartenden Blutspiegel erforderlich sind, bestimmt.

Die Inhalationszeiten in der Praxis wurden beschränkt, da weder dem Tierbesitzer noch dem behandelnden Tierarzt ein unangemessener langer Zeitaufwand zumutbar ist.

## Arbeitsmethoden

Als Nachweismethode für Gammaglobuline wurde die Geldiffusion nach Ouchterlony gewählt. Hierzu sind folgende Reagenzien nötig:

a) 0,15 m Phosphat Pufferlösung PH 7,1
b) Agar: Reinagar der Behringwerke oder ein gleichwertiger Agar mit guter Geltransparenz.
c) Antiserum

## Herstellung der Agarplatten

4 g Reinagar wurden in einer Mischung von 100 ml 0,15 m Phosphat Pufferlösung PH 7,1 und 300 ml Wasser unter Zusatz von ca 40 mg Thiocid (Hoechst) als Konservierungsmittel bis zur Bildung einer klaren Lösung auf 100°C erhitzt. In genau waagrecht stehende Petrischalen von ca 8 cm Durchmesser füllt man mit einer Pipette je 22 ml der heißen Lösung ein. Nach Verfestigung der Lösung werden mit einer Stanze Löcher aus der Agarschicht ausgehoben. Die Löcher werden im Abstand von 2 cm (gemessen von Mittelpunkt zu Mittelpunkt) in die Agargelschicht gestanzt. Der Lochdurchmesser der Stanze soll ca 0,6 - 0,7 cm betragen. Nach Ausheben der Löcher erhitzt man eine kleine Menge Agargel und gibt in jedes Loch einen Tropfen, um den Spalt zwischen Agargel und Glasboden abzudichten.

## Durchführung von Geldiffusionsversuchen

Je ein Loch der nach der beschriebenen Methode hergestellten Agargelplatten wird bis knapp unter den oberen Rand mit etwa 0,1 ml Antigenlösung bzw. mit Antiserum gefüllt. Bei gut präzipitierenden Antiseren liegt die optimale Konzentration meistens zwischen 0,1 und 1 % jedes Antigens. Man läßt die Petrischalen 2 - 3 Tage bei Raumtemperatur stehen. Nach Ablauf dieser Zeit haben sich Immunpräzipitate gebildet. Jedes einzelne Antigen bildet eine isolierte Präzipitationslinie, die je nach Diffusionsgeschwindigkeit und Konzentration dieses Antigens näher oder weiter entfernt vom Ausgangsloch lokalisiert ist. Die Diffusionsgeschwindigkeit hängt vor allem von der Molekulgröße ab. Hochmolekulare Globuline werden daher in geringer Entfernung vom Ausgangspunkt prä-

zipitiert als Antigene niederen Molekulargewichts. Bei den Versuchen mit Gammaglobulinen wurden beim Hund vor und nach der Inhalation zu verschiedenen Zeiten Blut entnommen und das Serum zur Präzipitation gebracht, bzw. bei Inhalation mit arteigenem Globulin eine Titerbestimmung durchgeführt.

Die Laboratoriumstiere wurden mit artfremden Gammaglobulinen inhaliert und im Anschluß an die Inhalation getötet, um Lungen- und Lebergewebsproben zu bekommen, und um Blutspiegelmessungen durchführen zu können.

Bei Inhalationsversuchen mit arteigenem Gammaglobulin beim Ferkel wurden die Gammaglobulinwerte vor und nach der Inhalation durch selektive Fällung der Gammaglobuline aus dem Serum ermittelt. Dabei wird dem Serum Ammoniumsulfat zugesetzt und das Reagenz filtriert. Die im Reagenzglas abgesetzten Gammaglobuline werden mit Biuretreagenz versetzt und photometrisch gemessen. Die Fehlergrenze liegt bei 2 %.

Bei den Versuchen mit Vitamin A wurden mir vom Physiologischen Institut der Tierärztlichen Fakultät der Universität München Vitamin-A-freie Ratten zur Verfügung gestellt, deren Leber-, Lungen- und Serumspiegelwerte ebenfalls in diesem Institut bestimmt wurden. Die Inhalation bei Hunden erfolgte an klinikeigenen Tieren. Da bei der Inhalation mit Vitamin A eine Analyse des Lungenspiegels nicht möglich war, ohne die Tiere zu töten, wurden nur Serum- und Leberwerte bestimmt. Die Leberproben wurden durch Leberpunktion mit der Menghininadel gewonnen. Die Menghininadel hat einen Durchmesser von ca 1,2 mm und eine Länge von 70 - 100 mm. Die Hunde wurden auf die rechte Seite gelegt und unter Lokalanästhesie und Hautschnitt punktiert. Die Punktion erfolgte unmittelbar caudal vom Schaufelknorpel von der linea alba aus. Um nicht die mehr rechts gelegene Gallenblase zu verletzen, neigt man die Punktionsnadel, während sie in dorsocranialer Richtung vorgeschoben wird, etwas nach lateral. Unter leichtem Zurückziehen und unter Ausnutzung eines Vakuums erhält man das Lebergewebe. Die Hunde, bei denen auch die Leberpunktionsprobe durchgeführt wurde, wurden über eine Trachealsonde inhaliert.

Bei den Vitamin A Inhalationen atmeten die Hunde direkt am Vernebler, wobei dem Hund ein Atembecher aufgesteckt wurde. Die Ratten kamen in ein Drahtgestellt, welches in den Narkosekasten eingebracht wurde. Diese Drahtgestelle waren so bemessen, daß das Tier sich nicht bewegen konnte und somit die orale Aufnahme des Vitamin A Nebels durch Ablecken an den Wänden des

Narkosekastens oder an Nachbartieren zu verhindern.

Da sich bei der Inhalation auch ein Teil des Inhalates im Pharynx niederschlägt und abgeschluckt werden kann, wurde bei einer Versuchsgruppe von vier Ratten der Oesophagus während der Inhalation abgeklemmt, um auf diese Weise eine orale Aufnahme des Inhalates und dessen Resorption über den Verdauungstrakt auszuschließen. Den Ratten wurde, nachdem sie mit Narcoren intraperitoneal narkotisiert worden waren, durch einen Halsschnitt der Oesophagus freigelegt und mit Hilfe einer Peanklemme unterbunden. Die Tiere lagen während der Inhalations- und Narkosedauer in Zellstoff eingehüllt, um eine Unterkühlung zu verhindern.

## Eigene Untersuchungen

100 ml Gammaglobulin der Präparate "Asid" und "Rentschler" enthalten ca. 10 g Gammaglobulin.

In Vitro-Test nach Ouchterlony mit lyophilisiertem Antiserum vom Rind (gelöst in physiologischer Natriumchloridlösung) und Gammaglobulinlösungen (Verdünnungsreihe ebenfalls in physiologischer Natriumschloridlösung) angesetzt.

Präparat Asid

| Verdünnungsreihe | 1:400 | 1:600 | 1:800 | 1:1 000 | 1:1200 | 1:1400 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Präzipitationstestlinien | + | + | + | + | + | + |

| Verdünnungsreihe | 1:1600 | 1:2 000 | 1:2400 |
|---|---|---|---|
| Präzipitationstestlinien | + | + | ? |

Präparat Rentschler

| Verdünnungsreihe | 1:400 | 1:600 | 1:800 | 1:1 000 | 1:1200 | 1:1400 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Präzipitationstestlinien | + | + | + | + | + | + |

| Verdünnungsreihe | 1:1600 | 1:2 000 | 1:2400 |
|---|---|---|---|
| Präzipitationstestlinien | ? | - | - |

Kontrollversuche:

Injektion verschiedener Dosen Gammaglobulin vom Rind, intravenös beim Hund injiziert und anschließende Serumpräzipitationsteste.

Schäferhund männlich, 18 kg,
Injektion 4 ml Gammaglobulin (Asid), intravenös.

| Zeit der Blutentnahme nach der Injektion | 15 Min. | 4 Std. | 8 Std. | 24 Std. | 48 Std. |
|---|---|---|---|---|---|
| Präzipitation des unverdünnten Serums | + | + | + | + | + |
| Präzipitation des Serums 1 : 1 verdünnt | + | + | + | + | + |

Pointer Lea, 20 kg,
Injektion 2 ml Gammaglobulin (Asid), intravenös.

| Zeit der Blutentnahme nach der Injektion | 30 Min. | 4 Std. | 8 Std. | 24 Std. | 48 Std. |
|---|---|---|---|---|---|
| Präzipitation des unverdünnten Serums | + | + | + | + | + |
| Präzipitation des Serums 1 : 1 verdünnt | + | + | + | + | + |

Schäferhund männlich 33 kg, Patient Nr. 185/67
Injektion 1,5 ml Gammaglobulin (Asid), intravenös.

| Zeit der Blutentnahme nach der Injektion | 30 Min. | 24 Std. | 48 Std. |
|---|---|---|---|
| Präzipitation des unverdünnten Serums | + | + | + |
| Präzipitation des Serums 1 : 0,5 verdünnt | + | + | + |

Schäferhund männlich 35 kg, Patient Nr. 190/67
Injektion 1 ml Gammaglobulin (Asid), intravenös.

| Zeit der Blutentnahme nach der Injektion | 10 Min. | 12 Std. | 24 Std. |
|---|---|---|---|
| Präzipitation des unverdünnten Serums | + | + | + |
| Präzipitation des Serums 1 : 0,5 verdünnt | + | + | + |

Griffon männlich 31 kg, Patient Nr. 173/67
Injektion 0,5 ml Gammaglobulin (Asid) intravenös.

| Zeit der Blutentnahme nach der Injektion | 10 Min. | 12 Std. | 24 Std. |
|---|---|---|---|
| Präzipitation des unverdünnten Serums | + | + | + |
| Präzipitation des Serums 1 : 0,5 verdünnt | + | + | + |

Inhalation mit Gammaglobulin vom Rind (Asid)
durchgeführt beim Hund

I. Schäferhund, weiblich, 17 kg.
Die vernebelte Gammaglobulinmenge betrug 8 ml.
Es wurden 4,0 ml vernebelt und eine Stunde später 4,0 ml.
Die Blutentnahme erfolgte 2 Stunden, 4 Stunden, 12 Stunden, 24 Stunden, 36 Stunden und 48 Stunden nach der ersten Inhalation.
Der Serumpräzipitationstest zeigt in allen Fällen ein negatives Ergebnis.

II. Schäferhund, weiblich, 18 kg.
Die vernebelte Gammaglobulinmenge betrug 10 ml.
Es wurden 5,0 ml vernebelt und 2 Stunden später 5,0 ml.
Die Blutentnahme erfolgte 3 Stunden, 6 Stunden, 12 Stunden, 24 Stunden und 48 Stunden nach der ersten Inhalation.
Der Serumpräzipitationstest zeigte in allen Fällen ein negatives Ergebnis.

III. Schäferhund, weiblich, 37,5 kg.
Die vernebelte Gammaglobulinmenge betrug 15 ml.
Es wurden 5,0 ml vernebelt, nach 90 Minuten 4,0 ml und nach 150 Minuten 6,0 ml.
Die Blutentnahme erfolgte 4 Stunden, 8 Stunden, 12 Stunden, 24 Stunden und 48 Stunden nach der ersten Inhalation.
Der Serumpräzipitationstest zeigte in allen Fällen ein negatives Ergebnis.

IV. Schäferhund, männlich, 27 kg.
Die vernebelte Gammaglobulinmenge betrug 18,5 ml.
Es wurden 7,0 ml vernebelt nach 2 Stunden 4,5 ml und nach 18 Stunden nochmals 7,0 ml.
Die Blutentnahme erfolgte 2 Stunden, 19 Stunden und 96 Stunden nach der ersten Inhalation.
Der Serumpräzipitationstest zeigte in allen Fällen ein negatives Ergebnis.

V. Viszla, männlich, 16,5 kg.
Die vernebelte Gammaglobulinmenge betrug 22 ml.
Es wurden 4,0 ml vernebelt nach 16 Stunden 6,0 ml, nach 17 Stunden 6,0 ml, nach 18 Stunden 4,0 ml und nach 19 Stunden 2,0 ml.

Die Blutentnahme erfolgte 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden und 96 Stunden nach der ersten Inhalation.
Der Serumpräzipitationstest zeigte in allen Fällen ein negatives Ergebnis.

VI. Viszla, männlich, 19 kg.
Die vernebelte Gammaglobulinmenge betrug 34 ml.
Es wurden 6,0 ml vernebelt nach 1 Stunde, 6,0 ml nach 2 Stunden, 7,0 ml nach 3 Stunden, 5,0 ml nach 24 Stunden, 5,0 ml nach 25 Stunden.
Die Entnahme des Blutes erfolgte 30 Stunden, 54 Stunden und 78 Stunden nach der ersten Inhalation.
Der Serumpräzipitationstest zeigte in allen Fällen ein negatives Ergebnis.

VII. Dackel, männlich, 13 kg, Patient Nr. 188/67
Die vernebelte Gammaglobulinmenge betrug 18 ml.
Es wurden 3,0 ml vernebelt, nach 2 Stunden 3,0 ml, nach 24 Stunden 5,0 ml und nach 26 Stunden 5,0 ml.
Die Entnahme des Blutes erfolgte 30 Stunden, 120 Stunden und 240 Stunden nach der ersten Inhalation.
Der Serumpräzipitationstest zeigte in allen Fällen ein negatives Ergebnis.

VIII. Boxer, männlich, 23 kg, Patient Nr. 175/67
Die vernebelte Gammaglobulinmenge betrug 23 ml.
Es wurden 3,0 ml vernebelt, nach 24 Stunden 5,0 ml, nach 48 Stunden 5,0 ml, nach 72 Stunden 5,0 ml und nach 96 Stunden 5,0 ml.
Die Blutentnahme erfolgte 96 Stunden, 120 Stunden und 192 Stunden nach der ersten Inhalation.
Der Serumpräzipitationstest zeigte in allen Fällen ein negatives Ergebnis.

IX. Schäferhund, männlich, 34 kg, Patient Nr. 188/67
Die vernebelte Gammaglobulinmenge betrug 25 ml.
Es wurden 3,0 ml vernebelt, nach 3 Stunden 3,0 ml, nach 5 Stunden 3,0 ml, nach 7 Stunden 3,0 ml, nach 24 Stunden 3,0 ml, nach 27 Stunden 5,0 ml, und nach 30 Stunden 5,0 ml.
Die Blutentnahme erfolgte 36 Stunden, 48 Stunden und 100 Stunden nach der ersten Inhalation.
Der Serumpräzipitationstest zeigte in allen Fällen ein negatives Ergebnis.

X. Schäferhund, weiblich, 38 kg.
Die vernebelte Gammaglobulinmenge betrug 22 ml.
Diese 22 ml Gammaglobulin wurden mit 22 ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Es wurden 5,0 ml vernebelt nach 1 Stunde 5,0 ml, nach 6 Stunden 5,0 ml, nach 7 Stunden 5,0 ml, nach 8 Stunden 5,0 ml, nach 24 Stunden 10,0 ml und nach 25 Stunden 10,0 ml.
Die Entnahme des Blutes erfolgte 7 Stunden, 28 Stunden und 52 Stunden nach der ersten Inhalation.
Der Serumpräzipitationstest zeigte in allen Fällen ein negatives Ergebnis.

XI. Schäferhund, weiblich, 23 kg.
Die vernebelte Gammaglobulinmenge betrug 12,5 ml.
Diese 12,5 ml wurden mit 12,5 ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Es wurden 5,0 ml vernebelt, nach 1 Stunde 5,0 ml, nach 3 Stunden 5,0 ml, nach 5 Stunden 5,0 ml und nach 7 Stunden 5,0 ml.
Die Entnahme des Blutes erfolgte 24 Stunden, 48 Stunden und 96 Stunden nach der ersten Inhalation.
Der Serumpräzipitationstest zeigte in allen Fällen ein negatives Ergebnis.

Inhalationsversuche mit Gammaglobulin (Rentschler)
durchgeführt beim Hund

XII. Bastard, männlich, 18,5 kg.
Die vernebelte Gammaglobulinmenge betrug ~~31~~ ml.
Es wurden 4,0 ml vernebelt, nach 1 Stunde 4,0 ml, nach 2 Stunden 5,0 ml, nach 3 Stunden 4,0 ml, nach 5 Stunden 4,0 ml, nach 6 Stunden 5,0 ml und nach 7 Stunden 5,0 ml.
Die Entnahme des Blutes erfolgte nach 9 Stunden, 24 Stunden, 50 Stunden und 72 Stunden nach der ersten Inhalation.
Der Serumpräzipitationstest zeigte in allen Fällen ein negatives Ergebnis.

XIII. Dackel, männlich, 8 kg, Patient Nr. 206/67
Die vernebelte Gammaglobulinmenge betrug 8 ml.
Es wurden 3,0 ml vernebelt, nach 2 Stunden 3,0 ml und nach 4 Stunden 2,0 ml.
Die Entnahme des Blutes erfolgte 8 Stunden und 24 Stunden nach der ersten Inhalation.
Der Serumpräzipitationstest zeigte in allen Fällen ein negatives Ergebnis.

## Inhalation von Gammaglobulin vom Rind (Asid) bei Ratten

Kontrollversuche

Injektion von 0,1 ml Gammaglobulin vom Rind bei Ratten intramuskulär, intravenös und subkutan. Blutentnahme und Präzipitationstest nach Ouchterlony 72 Stunden nach der Injektion ergab in allen Fällen eine positive Reaktion.

Injektion bei Ratten in die Schwanzvene: Dosis 0,05 ml Gammaglobulin. Blutentnahme nach 6 bzs. 24 Stunden.
Der Präzipitationstest ergab eine positive Reaktion.

Injektion bei einer Ratte in die Schwanzvene: Dosis 0,05 ml Gammaglobulin mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 1 verdünnt.
Die Blutentnahme nach 6 bzw. 24 Stunden und anschließender Präzipitationstest ergaben eine positive Reaktion.

Inhalation von 5 Ratten im Narkosekasten

| Tier | I | II | III | IV | V |
|---|---|---|---|---|---|
| Inhalationsdauer | 60 Min | 60 Min | 60 Min | 90 Min | 90 Min |
| Tötung | sofort | 4 Std | 12 Std | sofort | 12 Std |
| Präzipitationstest des Serums | -- | -- | -- | -- | -- |
| Präzipitationstest des Lungengewebes | -- | -- | -- | -- | -- |
| Präzipitationstest des Lebergewebes | -- | -- | -- | -- | -- |

Die Homogenisierung der Lunge und der Leber erfolgte unter Zusatz von physiologischer Natriumchloridlösung im Gewichtsverhältnis 1 : 10.

## Inhalation von Gammaglobulin vom Rind beim Meerschweinchen

Ein Tier wurde 10 Minuten lang am Vernebler direkt, mit Hilfe eines Atembechers, bei einem Gasdruck von 15 l/Min. inhaliert und sofort nach Beendigung der Inhalation getötet.
Das Blutserum sowie das homogenisierte Lungengewebe wurden zur Präzipitation gebracht.

Ein zweites Tier wurde ebenfalls am Vernebler inhaliert. Die Inhalationsdauer betrug 5 Min. bei einem Gasdruck von 15 l/Min. Die Tötung des Tieres erfolgte ebenfalls sofort nach Beendigung der Inhalation. Blutserum und homogenisiertes Lungengewebe wurden zur Präzipitation gebracht.

Eine Gruppe von zwei Tieren wurde im Narkosekasten, d.h. frei inhaliert. Die Dauer der Inhalation betrug 10 Min. und der Gasdruck 15 l/Min.

Ein Tier wurde nicht inhaliert und diente als Kontrolltier.

Blutserum und homogenisiertes Lungengewebe wurden zur Präzipitation gebracht. Die Homogenisierung des Lungengewebes erfolgte im Gewichtsverhältnis 1 : 5 mit physiologischer Kochsalzlösung.

Bei den Tieren, die direkt am Vernebler mit Hilfe eines Atembechers inhaliert wurden, konnte eine Präzipitation des homogenisierten Lungengewebes mit dem Antigammglobulinserum festgestellt werden.

## Inhalationsversuche mit Gammaglobulin vom Schwein (Asid) bei Ferkeln

Aus Ferkelwürfen verschiedenen Alters wurden Tiere ausgewählt und teils über einen Atembecher inhaliert, teils dem Aerosol in einer abgedeckten Kiste ausgesetzt. Die Inhalationsdauer betrug 10 Min., maximal 15 Min. Auf Kontrolltiere wurde verzichtet, da durch die individuell verschieden hohen, oralen Aufnahmen von Gammaglobulinen über das Kolostrum die Serumwerte bei den einzelnen Tieren verschieden hoch anzunehmen sind. Daher wurden den Tieren vor der Inhalation und 3 Stunden danach Blutproben aus der vena jugularis entnommen und der Gammaglobulingehalt der einzelnen Seren miteinander verglichen. Die Bestimmung der Gammaglobulinwerte erfolgte mittels der Ammoniumsulfatfällung, wobei die ausgefällten Gammaglobuline mit Biuretreagenz versetzt und photometrisch gemessen wurden.

Inhalation direkt am Vernebler mit Hilfe eines Atembechers
Inhalationsdauer: 10 Minuten pro Tier
Alter der Tiere: 3 Tage

| | Tier I | Tier II | Tier III | Tier IV |
|---|---|---|---|---|
| Gammaglobulinwerte vor der Inhalation | 2,18 g% | 2,01 g% | 1,88 g% | 1,93 g% |
| Gammaglobulinwerte nach der Inhalation | 2,09 g% | 2,04 g% | 1,85 g% | - x) |

Inhalation von Tieren des gleichen Wurfes in einer abgedeckten Kiste.
Inhalationsdauer: 10 Minuten

| | Tier I | Tier II | Tier III | Tier IV |
|---|---|---|---|---|
| Gammaglobulinwerte vor der Inhalation | 2,11 g% | 2,00 g% | 2,04 g% | 2,07 g% |
| Gammaglobulinwerte nach der Inhalation | 2,10 g% | 2,06 g% | 2,02 g% | 1,97 g% |

x) Die Blutentnahme nach der Inhalation mißlang.

Inhalation von 3 Tieren in einer abgedeckten Kiste.
Inhalationsdauer: 10 Minuten
Alter der Tiere: 4 Wochen

| | Tier I | Tier II | Tier III |
|---|---|---|---|
| Gammaglobulinwerte vor der Inhalation | 0,98 g% | 0,87 g% | 0,80 g% |
| Gammaglobulinwerte nach der Inhalation | 0,95 g% | 0,90 g% | 0,83 g% |

Inhalation von 3 Tieren in einer abgedeckten Kiste.
Inhalationsdauer: 10 Minuten
Alter der Tiere: 2 Tage

| | Tier I | Tier II | Tier III |
|---|---|---|---|
| Gammaglobulinwerte vor der Inhalation | 2,88 g% | 2,62 g% | 2,76 g% |
| Gammaglobulinwerte nach der Inhalation | 2,89 g% | 2,57 g% | - x) |

Inhalation eines 5 Wochen alten Ferkels (Kümmerer) direkt am Vernebler mit Hilfe eines Atembechers.
Inhalationsdauer: 15 Minuten

| | |
|---|---|
| Gammaglobulinwerte vor der Inhalation | 0,82 g% |
| Gammaglobulinwerte nach der Inhalation | 0,84 g% |

Inhalation von 4 Ferkeln in einer abgedeckten Kiste.
Inhalationsdauer: 15 Minuten
Alter der Tiere: 8 Tage

| | Tier I | Tier II | Tier III | Tier IV |
|---|---|---|---|---|
| Gammaglobulinwerte vor der Inhalation | 1,35 g% | 1,22 g% | 1,47 g% | 1,31 g% |
| Gammaglobulinwerte nach der Inhalation | 1,31 g% | 1,27 g% | 1,40 g% | 1,31 g% |

x) Die Blutentnahme nach der Inhalation mißlang.
Die Tiere wurden während der Versuchsdauer vom Muttertier ferngehalten.

## Inhalationsversuche mit Vitamin A

Als Präparat stand das wassermischbare Vitamin A der Firma La Roche zur Verfügung. Die Bestimmung des Vitamin A Gehaltes durch das Institut für Physiologie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München ergab 180 000 IE/ml an Stelle der angegebenen 100 000 IE/ml.

Von einem im Verhältnis 1 : 1 verdünnten Vitamin A und physiologischen Kochsalzlösungsgemisch, werden ohne Tier, d.h. vom Vernebler allein in 10 Minuten 2,613 g vernebelt, was ca 235 000 IE entspricht.
Als Treibgas wurde bei den folgenden Versuchen gereinigte Preßluft verwendet.

Vernebelung des unverdünnten Präparates bei Vitamin A freien Ratten, und Tötung der Tiere eine Stunde nach Beendigung der Inhalation.

| | Tier I | Tier II |
|---|---|---|
| Blutspiegel | 3,5 IE | - |
| Lungenspiegel | 10,25 IE/0,853 g | 2 IE /0,837 g |
| Leberspiegel | 22 IE /5,295 g | 8,5 IE/4,830 g |

Das Tier I (160 g) wurde 15 Minuten inhaliert.
Das Tier II (136 g) wurde 5 Minuten inhaliert.

Inhalation einer Vitamin A freien Ratte mit einem Vitamin A Gemisch, das aus Vitamin A und physiologischer Kochsalzlösung (Verhältnis 1 : 1) besteht. Inhalation des Tieres im Narkosekasten, wobei das Tier in ein Drahtgestell gesperrt wurde, um eine orale Vitaminaufnahme zu vermeiden.

| Inhalationsdauer | Blutspiegel pro 100 $cm^3$ Serum | Lungenspiegel | Leberspiegel |
|---|---|---|---|
| 10 Min | 820 IE | 32,0 IE | 76,2 IE |

Die Tötung des Tieres erfolgte 2 Stunden nach der Inhalation

Die angegebenen Werte für Lungen- bzw. Leberspiegel beziehen sich auf die Gesamtlunge bzw. Gesamtleber.

Gewicht der Lunge: 0,968 g Gewicht der Leber: 3,867 g

Inhalation mit Vitamin A-freien Ratten im Narkosekasten und Drahtgestell.
Verdünnung des Vit A mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 1.
Tötung der Tiere: 6 Stunden nach Beendigung der Inhalation.

| | Inhalationsdauer | Blutspiegel | Lungenspiegel | Leberspiegel |
|---|---|---|---|---|
| Ratte I | 10 Min | 342 IE | 50 IE | 974 IE |
| Ratte II | 20 Min | 373 IE | 97,5 IE | 1574 IE |
| Ratte III | 30 Min | 275 IE | 153 IE | 1786 IE |

Die Werte beziehen sich auf die Gesamtlunge, die Gesamtleber und jeweils auf 100 ml Serum.

| Gewicht: | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Lunge I | : 1,087 g | Leber I | : 6,512 g |
| | Lunge II | : 0,902 g | Leber II | : 4,990 g |
| | Lunge III | : 0,994 g | Leber III | : 5,935 g |

Versuch mit Vit-A Inhalation unter gleichen Bedingungen.
Tötung der Tiere jedoch nach 12 Stunden.

| | Inhalationsdauer | Blutspiegel | Lungenspiegel | Leberspiegel |
|---|---|---|---|---|
| Ratte I | 4 Min | 169 IE | 20 IE | 315 IE |
| Ratte II | 8 Min | 176 IE | 31 IE | 760 IE |
| Ratte III | 12 Min | 165 IE | 49 IE | 1020 IE |
| Ratte IV | 16 Min | 163 IE | 93 IE | 1125 IE |

Die angegebenen Werte beziehen sich auf 100 ml Serum, Gesamtleber und Gesamtlunge.

Vernebelung des Versuchspräparates "ICM" (Asid) bei Vit A-freien Ratten. 1 ml des Vitamin A Präparates enthält 500 000 IE.
Verdünnung 1 : 1 mit physiologischer Kochsalzlösung.

| | Inhalationsdauer | Blutspiegel | Lungenspiegel | Leberspiegel |
|---|---|---|---|---|
| Ratte I | 30 Sek | 96 IE | 12 IE | 108 IE |
| Ratte II | 1 Min | 114 IE | 7 IE | 96 IE |
| Ratte III | 2 Min | 91 IE | Spuren | 63 IE |
| Ratte IV | 4 Min | 105 IE | 63 IE | 270 IE |

Die Tötung der Tiere erfolgte 12 Stunden nach der Inhalation.
Die Werte beziehen sich wiederum auf 100 ml Serum, Gesamtlunge und Gesamtleber.

Inhalation beim Hund mit einer Lösung Vitamin A - physiologische Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 1 gemischt und anschließende Serumbestimmung.

| | | Inhalationsdauer | Leerwert | 2 Std | 6 Std | 12 Std | 24 Std |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kora | 23 kg | 20 Min | 256 IE | 380 IE | 558 IE | 569 IE | 430 IE |
| Kastor | 22 kg | 15 Min | 390 IE | 536 IE | 420 IE | 390 IE | 385 IE |
| Lea | 20,5 kg | 10 Min | 230 IE | 231 IE | 290 IE | 313 IE | 325 IE |

Die Ergebnisse beziehen sich auf 100 ml Serum.

| | Inhalationsdauer | Leerwert | 20 Min | 40 Min | 1 Std | 8 Std | 24 Std |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Viszla I | 15 Min | 200 | 200 | 223 | 425 | 735 | 790 |
| Viszla II | 20 Min | 255 | 280 | 313 | 350 | 510 | 385 |
| Schäferhund x) | 30 Min | 263 | - | - | - | 720 | 510 |

Die Werte beziehen sich auf 100 ml Serum.

Bei 2 Hunden wurde, um eine perorale Aufnahme des Vitamins zu verhindern, durch eine Trachealsonde (Durchmesser 10 mm) inhaliert.
Die Leberpunktion wurde vor der Inhalation und 24 Stunden nach der Inhalation durchgeführt.

| | Inhalationsdauer | Serum-Leerwert | 6 Std | 12 Std | 24 Std |
|---|---|---|---|---|---|
| Hund I | 10 Min | 218 | 502 | 578 | 441 |
| Hund II | 20 Min | 184 | 516 | 558 | 419 |

Hund I : Leberpunktion vor der Inhalation: 14,4 IE/g Leber
Leberpunktion 24 Stunden nach der Inhalation: 31,1 IE/g Leber

Hund II: Die Leberpunktion 24 Stunden nach der Inhalation mißlang.

---

x) Inhalation mit Sauerstoff-$CO_2$-Gemisch.

## Inhalationsversuche bei Ferkeln mit Vitamin A (La Roche)

Die in der Praxis durchgeführten Versuche mit Vitamin A waren darauf abgestellt, unter Ausnutzung des Kriteriums der Gewichtszunahme durch eine Vitamin A Zufuhr Erfolge zu erzielen.

Von den zur Inhalation herangezogenen Würfen wurden jeweils männliche und weibliche Tiere am Tage der Inhalation gewogen und in einer abgedeckten Kiste dem Aerosol ausgesetzt. Als Kontrolltiere dienten die gleiche Anzahl männlicher und weiblicher Tiere des gleichen Wurfes, die im Gewicht etwa den Tieren gleichkamen, die inhaliert wurden. Bei allen Versuchen wurde die Inhalationszeit auf 10 - 15 Minuten beschränkt und die Gewichtszunahme nach 9, höchstens 13 Tagen festgestellt. Bei allen Versuchen wurde das Vitamin A Präparat mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 1 verdünnt.

### Versuch I

Inhalation eines männlichen und eines weiblichen Ferkels im Alter von 5 Tagen.
Die Inhalationsdauer betrug 10 Minuten.
Die Gewichtszunahme der beiden Tiere wurde 9 Tage nach der Inhalation festgestellt.
Die beiden Tiere zeigten zusammen eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 283 %.

Die etwa gleichschweren Kontrolltiere, ebenfalls ein männliches und ein weibliches Ferkel dagegen zeigten eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 258 %.

### Versuch II

Inhalation eines männlichen und eines weiblichen Tieres im Alter von 8 Tagen.
Die Inhalationsdauer betrug 10 Minuten.
Die Gewichtszunahme wurde am 9. Tage nach der Inhalation festgestellt. Die zwei Tiere zeigten eine Gewichtszunahme von 213 %.
Die etwa gleichschweren Kontrolltiere, ein männliches und ein weibliches Tier, zeigten eine Gewichtszunahme von 198 %.

Versuch III

Inhalation von 2 männlichen und 2 weiblichen Tieren im Alter von 3 Tagen.
Die Inhalationsdauer betrug 10 Minuten.
Die Gewichtszunahme der Gesamtgruppe bis zum 13. Tag nach der Inhalation betrug 283 %.
Die Kontrollgruppe, bestehend aus 2 männlichen und 2 weiblichen Tieren, zeigte eine Gewichtszunahme von 262 %.

Versuch IV

Inhalation von 3 männlichen und 3 weiblichen Tieren im Alter von 3 Tagen.
Die Inhalationsdauer betrug 15 Minuten.
Die Gewichtszunahme der Tiere wurde am 11. Tage nach der Inhalation festgestellt und betrug 243 %.
Die Kontrollgruppe, bestehend aus 3 männlichen und 3 weiblichen Tieren zeigte eine Gewichtszunahme von 229 %.

Weitere Versuche konnten nicht berücksichtigt werden, da in einigen Fällen während der Versuchsdauer Krankheiten innerhalb des Ferkelwurfes auftraten; inhalierte Tiere oder Kontrolltiere starben oder wurden vom Muttertier erdrückt.

# Diskussion

## Gammaglobuline

### Verträglichkeit

Bei sämtlichen Hunden und Laboratoriumstieren, bei denen artfremdes Gammaglobulin intravenös, subkutan oder intramuskulär injiziert wurde, traten keine Unverträglichkeitserscheinungen auf, auch dann nicht, wenn Tiere wiederholt artfremde Gammaglobuline inhalierten. Auf die Tatsache der Verträglichkeit von Gammaglobulinen bei Tieren, intravenös injiziert, hat Barandun (4) hingewiesen. Auch Gross (28) sieht die Gefahr einer Schädigung, d. h. eines anaphylaktischen Schocks bei arteigenem intravenös verabreichten Gammaglobulin als gering an. Barandun (4) gibt die Unverträglichkeitserscheinungen beim Menschen mit Temperaturanstieg, Schüttelfrost, Beklemmungsgefühl, in schweren Fällen mit Kreislaufkollaps und Bewußtlosigkeit an.
Als erste Zeichen einer Unverträglichkeit gelten Reizungen der Schleimhäute und als Folge davon Husten und vermehrte Sekretion. Martini (43), Stieve (60). Ferner können asthmatische Anfälle auftreten, die sich hauptsächlich in einer Dyspnoe äußern. Die von Martini (43) erwähnten allergischen Erscheinungen konnten ebenfalls nicht beobachtet werden. Die beim Hund aufgetretenen Abwehrbewegungen und eine zu Beginn der Inhalation erhöhte Atemfrequenz waren immer dann zu beobachten, wenn dem Tier die Inhalationstherapie ungewohnt war.

### Dosierung

Wie schon erwähnt, erleidet das Aerosol auf dem Weg vom Vernebler bis in die Alveolen große Verluste, die dadurch bedingt sind, daß zum einenmal die Vernebelung des Medikamentes ohne Unterbrechung erfolgt und zwar deshalb, weil es nicht möglich ist, beim Tier die Exspirationsphase mit der Unterbrechung zu synchronisieren.

Auf den Verlust durch den Nasenfilter haben mehrere Autoren hingewiesen. Bilger und Schießle (6), Lehmann (41), Davies (14), Landahl und Black (40). Demnach kommen, nachdem schon während der Exspirationsphase ca 50 % des Aerosols verloren gehen und von der inspirierten Menge ca die Hälfte abgefil-

tert wird, nur noch überschlagsweise 25 % des vernebelten Medikamentes in die tieferen Atemwege. Größere Teilchen schlagen sich an den Lungenendverzweigungen nieder und Teile lungengängigen Aerosols gelangen nicht zur Sedimentation, da Partikel kleinsten Durchmessers (0,2 - 0,3 µ) wieder zur Ausatmung gelangen. Davies (15). Da jedoch diese kleinsten Teilchen ein geringes Volumen ausmachen, ist ihr Verlust von untergeordneter Bedeutung.

Nach dem bisher gesagten, kann also festgestellt werden, daß etwa nur 20 % eines vernebelten Medikamentes an den Ort der Resorption gelangen. Auf die Bedeutung einer erhöhten Atemfrequenz für die Verluste an Aerosol weisen Pichlmeier (53) sowie Bilger, Heilmeyer und Meyer (5) hin. Nach Oldiges (51) eignen sich Nasenatmer mit hoher Atemfrequenz nur bedingt für eine Aerosoltherapie.

Wollte man also mittels der Aerosoltherapie diejenigen Mengen eines Medikamentes applizieren, die der Dosenempfehlung entsprechen, müßte die fünffache Menge der Dosisempfehlung vernebelt werden, was einem kaum durchführbaren Zeitaufwand und eine Kostenerhöhung mit sich bringen würde. Diese Überlegungen gehen davon aus, daß man einen Blut- oder Gewebespiegel erreichen will, der denjenigen Werten gleichkommt, die nach intravenöser Injektion eines Medikamentes auftreten. Soll dagegen eine örtliche Wirkung erzielt werden, kommt man mit Dosen aus, die unter denjenigen Dosen liegen, die für eine Allgemeintherapie angegeben werden. So kommt beispielsweise Enigh (20) bei der Behandlung des Lungenwurmbefalls der Wiederkäuer mit einer einmaligen Inhalation von 15 Minuten Dauer aus.

Noch günstiger liegen die Verhältnisse bei der Vernebelung von Impfstoffaerosolen, wo große Bestände mit geringer Vaccinemenge gut durchimmunisiert werden können. Toth (63) hatte Erfolg bei der Immunisierung von Geflügel gegen Geflügelpest, Exchaquet (21) inhalierte Laboratoriumstiere mit hitzeinaktivierten Pneumokokken und Ackermann (3) immunisierte Nerze gegen Staupe. Aus allen Arbeiten geht hervor, daß mit geringen Aerosoldosen und kurzen Inhalationszeiten, die oft unter einer Minute liegen, gute Immunisierungseffekte erzielt wurden.

Durch die Vernebelung von Gammaglobulinen wurde jedoch beabsichtigt, den Gammaglobulinspiegel des Serums anzuheben. Bei einem mittelschweren Hund genügten nach eigenen Untersuchungen bereits 0,5 ml Gammaglobulin vom

Rind, intravenös injiziert, um mit Hilfe des Präzipitationstestes nach Ouchterlony das Rindergammaglobulin im Serum des Hundes nachzuweisen.

Von dieser Überlegung ausgehend, müßten, wenn man bei der Aerosoltherapie einen Verlust von ca 80 % einkalkuliert, 3 - 4 ml Gammaglobulin genügen, dieses Gammaglobulin bei einem Übertritt von der Lunge in die Blutbahn nachweisen zu können. Bei keinem der Versuchstiere die zum Teil an mehreren Tagen mit sehr hohen Dosen inhaliert wurden, konnte das Gammaglobulin im Serum nachgewiesen werden.

Nach Courtice und Simonds (13) werden Serumeiweiße von der Lunge resorbiert, wenn auch mit Verzögerung. Der Ort der Resorption sind die Bronchioli respiratorii. Die Autoren weisen darauf hin, daß kleinmolekulare, gelöste Substanzen rasch über den Blutkapillarweg resorbiert und abtransportiert werden, während großmolekulare Substanzen über den Lymphweg und nur langsam abtransportiert werden. Stieve, Dirnagel, Neubig (61) stellen fest, daß Flüssigkeit über die Bronchioli in die Bronchien zurückläuft und ausgehustet wird. Proteine, Salze und Wasser werden über das Lymphsystem abtransportiert. Proteine können auch durch Enzyme gespalten und mit Wasser und einfachen Salzen über das Alveolarkapillarsystem resorbiert werden. Serum wird nach ihrer Meinung nur langsam resorbiert und über das Lymphsystem abtransportiert, während Wasser, hypotone und blutisotonische Lösungen über den Kapillarweg resorbiert werden.

Nach Klosterkötter (38) werden iondisperse, monodisperse und kolloiddisperse Stoffe von der Grenzmembran durchgelassen. Die Resorption hypotoner und isotoner wässriger Lösungen erfolgt rasch, während hypotone Lösungen langsamer und eventuell erst nach Ausbildung eines Lungenödems resorbiert werden. Für Stoffe mit hoher Molekulargröße stellt die Alveolarwand eine Barriere dar. Eiweißmoleküle werden langsam und in Abhängigkeit ihrer Größe resorbiert.

Messerklinger (45) betont, daß die Schleimhaut des Atemtraktes, soweit sie mit Flimmerepithel überzogen ist, kaum schlechter resorbiert als der Dünndarm. Von Kolloiden, von denen vor allem Eiweißkörper untersucht wurden, sah man, daß sie bis zu einem Molekulargewicht von 70 000, das entspricht dem Albumin, die Schleimhaut passieren können, während Stoffe mit größerem Molekulargewicht nicht mehr resorbiert werden.

Barandun (4) zieht auch die Möglichkeit einer partiellen Denaturierung der Gammaglobuline und die Bildung hochmolekularer Komplexe in Betracht.

Nach Hansen (31) beantwortet der Körper den Einstrom körperfremder Substanzen mit Bildung von Antikörpern, Eiweißkörpern vom Globulincharakter mit streng spezifischer Struktur. Fey (22) ist der Meinung, daß die Alveolarwand eine unüberwindliche Barriere für Gammaglobuline darstellt. Hitzig (32) gibt das Molekulargewicht der Gammaglobuline mit 150 000 an. Cort und Fencl (12) mit über 200 000.

Das Molekulargewicht des Gammaglobulins vom Schwein speziell, wird von der Federation of American Society for Experimental Biology mit 170 000 angegeben.

Aus obigen Angaben ist zu ersehen, daß für die Aufnahme von Gammaglobulinen über die Lunge große Hindernisse bestehen, wenn sie nicht gar unmöglich ist.

Bei der Inhalation von Ferkeln mit arteigenem Gammaglobulin, wurde die Ammoniumsulfatfällgungsmethode gewählt, um einen quantitativen Gammaglobulinanstieg im Serum festzustellen.

Die Inhalationsdauer wurde absichtlich nicht länger als 10, maximal 15 Minuten gewählt, da unter Praxisverhältnissen eine längere Inhalationsdauer kaum Anwendung finden dürfte. Die Entnahme des Blutes (aus der vena jugularis) erfolgte 3 Stunden nach der Inhalation. Die Zeit wurde deshalb so gewählt, um die Ergebnisse durch den physiologischen Abbau der über das Kolostrum aufgenommenen Gammaglobuline nicht zu verfälschen. Eine längere Zeitspanne zwischen Inhalation und Blutentnahme hätte zur Bedingung gemacht, daß die Tiere während dieser Zeit vom Muttertier ferngehalten werden, da nach Angaben von Kalich und Kovacz (34) die Tiere in der Neugeborenenphase Gammaglobulin bis 36 Stunden post partum oral aufnehmen.

Um sicher zu gehen, daß die Gammaglobulinaufnahme über das Kolostrum ausscheidet, wurden nur Tiere mit einem Mindestalter von drei Tagen inhaliert. Die Tiere, die zwei Tage alt waren, wurden während der Versuchsdauer vom Muttertier ferngehalten. Nimmt man das Gewicht eines drei Tage alten Ferkels mit ca 1 200 g an, so läßt sich das Atemminutenvolumen in Millilitern umschlagsweise berechnen, indem man das Körpergewicht des Tieres in kg mit der Atemfrequenz pro Minute und dem Duke'schen Faktor (d.h. 7,4) multipliziert. Danach ist beim Ferkel mit einem Atemminutenvolumen von ca 600 ml zu rechnen. Das Tier nimmt also bei einer Inhalationsdauer von 10 Min - 15

Min ca 6 - 10 l Aerosol auf. Das bedeutet, wenn alle Aerosolverluste einkalkuliert werden, eine Sedimentation von ca 0,08 ml in der Lunge. Diese theoretische Überlegung erstreckt sich auf die Inhalation am Atembecher. Bei der Inhalation in der abgedeckten Kiste dürfte, da das Tier nicht direkt am Vernebler atmet, diese Menge noch geringer sein.

Diese Menge entspricht nicht der Dosisempfehlung der Fa Asid, die mit 3 - 5 ml angegeben ist; auch dann nicht, wenn man berücksichtigt, daß auch intramuskulär injizierte Gammaglobuline erst nach längerer Zeit resorbiert werden und 50 - 70 % in den ersten Tagen nicht zur Resorption gelangen. Gittin, January (26).

Die negativen Versuchsergebnisse bei der Inhalation mit Gammaglobulin bei Ferkeln lassen sich dadurch erklären, daß die aufgenommene Menge zu gering ist, um nachgewiesen werden zu können oder aber dadurch, daß kein Übertritt der Gammaglobuline von der Lunge ins Blut erfolgt.

## Vitamin A

Obwohl nach Friebel (24) auch Öle verschiedenster Art zur Inhalation herangezogen werden können, hat sich bei der Verwendung des wassermischbaren Vitamin-A Präparates der Firma La Roche herausgestellt, daß es in der Reinform mit dem Oxyparat-Aerosolgerät nicht vernebelbar ist.

Nückel (49) warnt sogar vor der Inhalation öliger Präparate wegen der Gefahr des Fremdkörperreizes.

Christensen, Engelund, Munch und Terp (11) weisen auf die verzögerte Resorption öliger Vitaminpräparate hin.

Wie aus 2 Versuchen mit Vitamin A in unverdünnter Form hervorgeht, kommen nur ganz minimale Mengen des Medikamentes zur Vernebelung. Erst die Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung ergab eine Lösung, die sich leicht vernebeln ließ. Die Verdünnung hätte genauso gut mit destilliertem Wasser erfolgen können. Ein Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung zum Vitamin A entspricht jedoch eher den Anfordernungen Nückels (49) an ein Aerosol.

Von dem sonst üblichen Carbogengemisch als Treibgas wurde Abstand genommen, um die Möglichkeit einer vorzeitigen Oxydation des Vitamin A durch Sauerstoff zu vermeiden. Als Treibgas diente daher bei allen Versuchen Preßluft, obwohl bei allen anderen Medikamentenlösungen die an der Medizinischen Tierklinik der Universität München zur Inhalation verwendet werden, Carbogen als Treibgas das Mittel der Wahl darstellt.

Bei den Versuchen zeigte sich, daß der Serumspiegel nicht proportional der Inhalationsdauer ansteigen muß. Bei einigen Tieren lag der Serumspiegel bei doppelter bzw. dreifacher Inhalationsdauer nicht höher als bei einer Inhalationsdauer von 10 Minuten. Dagegen konnte festgestellt werden, daß der Lungengewebe- und Lebergewebespiegel in Abhängigkeit zur Inhalationsdauer stehen, d. h. je länger die Inhalationszeit gewählt war, desto höher lagen die Lungen- und Leberwerte. Diese Tatsache läßt sich damit erklären, daß der Organismus den Serumspiegel konstant hält und ein Überangebot von Vitamin A in der Leber speichert.

Beim Hund, bei dem die Blutentnahme in Zeitabständen erfolgte, die verschieden gewählt wurden, zeigte sich, daß ein Anstieg der Serumwerte bereits nach 1 - 2 Stunden erfolgte und im Zeitraum zwischen 8 und 12 Stunden die höchsten Werte erreichte.

Der eine, an 2 Vitamin A freien Ratten durchgeführte Versuch mit dem Versuchspräparat "ICM" (Asid) brachte nicht die erwarteten Ergebnisse, wenn man davon ausgeht, daß dieses Präparat 500 000 IE Vitamin A pro ml enthält, also ca den zweieinhalbfachen Gehalt an Vitamin A im Vergleich zum Medikament der Fa La Roche. Da bei diesem Versuch nur geringe Mengen Vitamin A oder gar nur Spuren davon in den Lungen der Versuchstiere nachgewiesen werden konnten, liegt die Vermutung nahe, daß das Aerosol ein Tröpfchenspektrum liefert, das für medizinische Zwecke unbrauchbar ist.

Bei der Inhalation mit Vitamin A-Lösungen besteht natürlich die Möglichkeit einer oralen Aufnahme. Um die Aufnahme des Aerosols durch Abschlucken und die Resorption über den Verdauungstrakt auszuschließen, wurden an 4 Ratten und 2 Hunden Versuche unternommen, die auf die Ausschaltung dieser oralen Aufnahme abgestellt waren.

Bei den Ratten wurde die Inhalationsdauer einheitlich festgesetzt, da nach Versuchen an Ratten die mit Narkoren intraperitoneal narkotisiert worden waren, festgestellt wurde, daß bei diesen Tieren, mit freigelegtem und abgeklemmten Oesophagus nur mit einer begrenzten Überlebensdauer zu rechnen war. Die Tötung mußte also jeweils zu dem Zeitpunkt erfolgen, zu dem mit dem Verenden der Tiere zu rechnen war. Aus den verhältnismäßig niederen Serum- und Leberspiegelwerten geht hervor, daß zwar eine Aufnahme des Vitamins über die Lunge erfolgt, die Aufnahme jedoch geringer als bei sonst üblicher Inhalation ist. Dadurch hat sich gezeigt, daß eine Aufnahme des Vitamins über die Lunge erfolgt und daß ein beträchtlicher Teil oral aufgenommen und resorbiert wird, was mit den Ergebnissen von Biancani und Tiffeneau (66) übereinstimmt, daß etwa 40 % eines Aerosols abgeschleckt werden.

Die bei 2 Hunden durchgeführten Inhalationsversuche über eine Trachealsonde ergaben keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Inhalationen, bei denen die Hunde über dem Atembecher inhaliert wurden. Die Serumwerte stiegen auf das ca Dreifache an und die Leberpunktion des einen Hundes ergab eine Erhöhung des Leberspiegels um das Doppelte.

Für die Aufnahme des Vitamin A durch die Lunge spricht vor allem das niedere Molekulargewicht. Auch geht aus der Literatur kein Hinweis hervor, daß Vitamin A von der Schleimhaut enzymatisch gespalten wird oder daß es Komplexverbindungen eingehen könnte.

Unter Ausnutzung des Kriteriums der Gewichtszunahme in der Wachstumsperiode durch einen Vitamin A Stoß (Guilbert and Hart (29)) wurden Versuche in der Praxis unternommen, um eine Gewichtszunahme durch Vitamin A Inhalation festzustellen. Wenn man von einem Atemminutenvolumen des Ferkels von ca 600 ml ausgeht und das Tier 10 Minuten dem Aerosol ausgesetzt ist, ist damit zu rechnen, daß in dieser Zeit ca 6 Liter eines Vitaminaerosols aufgenommen werden. Diese Aerosolmenge enthält überschlagsweise 9 000 IE Vitamin A. Diese Menge kann, nachdem Schoop (57) eine Verabreichung von 200/IE pro kg Körpergewicht pro Tag als ausreichend erachtet und Braude et al (9) den Tagesbedarf eines 8 Wochen alten Schweines mit 100 IE pro 10 lb Körpergewicht pro Tag angeben, als Vitaminstoß bezeichnet werden. Die Tiere wurden 9 - 14 Tage nach der Inhalation beobachtet.

Zwar konnte bei allen Tieren die zur Vitamininhalation kamen eine bessere Gewichtszunahme als bei den Kontrolltieren festgestellt werden. Ob jedoch z.B. der Arbeits- und Medikamentenaufwand in einem realen Verhältnis zum Erfolg stehen, sei in Frage gestellt.

# Zusammenfassung

1) Intravenöse Injektionen artfremder Gammaglobuline wurden von den Versuchstieren reaktionslos vertragen.
Die Inhalation von Gammaglobulinen zeigte auch bei wiederholter Applikation keine Nebenwirkung.

2) Gammaglobuline waren nach sofortiger Tötung nach der Inhalation in der Lunge von Versuchstieren nachweisbar.

3) Bei Inhalation mit artfremden Gammaglobulinen konnten keine Blutspiegel festgestellt werden.

4) Bei Inhalationsversuchen mit arteigenem Gammaglobulin beim Ferkel konnte nach der Inhalation im Serum keine Erhöhung des Gammaglobulinspiegels festgestellt werden.

5) Durch Inhalationsversuche bei Vitamin A freien Ratten und bei Hunden konnte gezeigt werden, daß Vitamin A über die Lunge resorbiert wird.

## Summary

1) Intravenous injections of alien gammaglobulins produced no reaction on the part of the experimental animals.
The inhalation of gammaglobulins showed no side-effects even after repeated applications.

2) After immediate extermination gammaglobulins were fraceable in the lungs of the experimental animals.

3) No blood sedimentation could be established upon the inhalation of alien gammaglobulins.

4) After the inhalation, no increase in the gammaglobulin-sedimentation could be established in the serum in the inhalation-experiment with alien gammaglobulins introduced into the piglet.

# Literaturverzeichnis


1 Abderhalden, E. und Mouriquandt, G.:
Vitamine und Vitamintherapie, Medizinischer Verlag Hans Huber, Bern 1948, S. 324

2 Abramson: Medical Physics, Chicago, 2 (1950), S. 823

3 Ackermann: mündliche Mitteilung

4 Barandun, S.: Die Gammaglobulintherapie, Verlag S. Karger, Basel 1964

5 Bilger, R.I., Heilmeyer, L. und Meyer, O.:
Experimentelles zur Aerosoltherapie mit Conteben und PAS Zeitschr. Aerosol-Forschung 1 (1952) S. 29

6 Bilger, R.I., und Schießle, W.:
Die Aerosoltherapie, München Med. Wschr. 94 (1952) S. 2276

7 Boguth, W.: Papierelektrophoretische Serumbestimmungen bei Haussäugetieren. Zentralblatt Vet. Med. 1 (1953) S. 168

8 Böhm, G.: Zur Frage der Tröpfchengröße und Eindringtiefe von Aerosolen. (Vorläufige Mitteilung) Med. Klin. 47 (1952) S. 330

9 Braude, R., Foot A.S., Henry, K.M., Kon S. K., Thompson, S. Y. and Mead.:
The vitamin studies with rats and pigs. Biochem. J. 35 (1941) S. 693

10 Busch, J. und Brinkmann, A.:
Neue Wege der Aerosoltherapie mit Depot-Antibiotica und Hyaluronidase München, Med. Wschr. 94 (1952) S. 487

11 Christensen, N.O., Elkjaer, R., Engelund, A., Munch, T. und Terp, P.:
Studies on the absorbtion of Vitamin A. Experiments on liver storage in rats and pigs.
Nord. Vet. med. 10 (1958) S. 49

12 Cort, J.H., und Fencl, V.:
Die Physiologie der Körperflüssigkeiten.
Gustav Fischer Verlag Jena (1958) S. 46

13 Courtice, Simonds: Die Eiweißresorption durch die Lunge.
Deutsche med. Wochenschr. 75 (1950) S. 95

14 Davies, C.N.: Feldration of droplets in the nose of the rabbit.
Proc. Roy. Soc. London 133 (1946) S. 282

15 Davies, C.N.: Inhalation risk achd particle size in dust and mist. Birt. J. Industr. Med. 9 (1952) S. 245

16 Dautrebande, L.: Aerosole aus flüssigen Medien.
Zschr. Aerosol-Forsch. 3 (1954) 117

17 Dognon und Biffault: zitiert von Biancani, E. und Tiffenault, R.
L'Aerosoltherapie S. 293, ref. Zschr. Aerosol-Forsch. 3 (1954) S. 542

18 Doerr, W.: Antikörperbedingte Überempfindlichkeitsreaktion. Immunitätsforschung 1 (1947) S. 49

19 Evers, A.: Technik der Inhalation, Balneologe 4 (1937) S. 19

20 Enigk, K.: Die Aerosoltherapie des Lungenbefalls des Wiederkäuer. Zschr. Aerosol-Forsch. 5 (1956) S. 110

21 Exchaquet, I.: Essai d'immunisation antipneumo coccique par inhalation. Annales d' l'Institut Pasteur 56 (1936) S. 668

22 Fey: mündliche Mitteilung

23 Findeisen, W.: Über das Absetzen kleiner, in der Luft suspendierter Teilchen in der menschlichen Lunge bei der Atmung. Pflügersch. Arch. Physiol. 236 (1935) S. 367

24 Friebel, H.: Therapie mit Arzneimittelaerosolen Zschr. Aerosol-Forsch. 6 (1957) S. 3

25 Frape, D.L.: The vitamin requirement of the young pig Journal Nutrition 68 (1959) S. 173

26 Gittin, D., January, Ch.A., and Faw, L.E.: zitiert in Muralt und Gugler. Die Reifung der Immunglobuline. Hel. med. Acta 26 (1959) S. 410

27 Gounelle, H. und Marnay, Ch.: Vitaminmangelkrankheiten, Symptome und Untersuchungsmethoden, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1960) S. 4

28 Gross, P.A.: The gammaglobulins and their clinical significance. New Engl. J. Med. 170 (1959) S. 260

29 Guilbert, H.R. und Hart, G.H.: Vitamin-A and carotene requirements of the mamalian species. Ibid 19 (1940) S. 91

30 Hansen, K.: Fortschritte der biologischen Aerosolforschung der Jahre 1957 - 1961 Schattauer Verlag Stuttgart, S. 105

31 Heubner, W.: Über Inhalation zerstäubter Flüssigkeiten. Zschr. f. ges. exper. Medizin 10 (1952) S. 269

32 Hitzig, W.: Die Plasmaproteine in der Klinischen Medizin. Springer Verlag, Berlin S. 61

33 Hopf, K.H.: Einführung in die Aerosoltherapie (Manuskript)

34 Kalich, J. und Kovàcs, F.: Beziehungen zwischen Umweltfaktoren, Kolostralmilchaufnahme und Ferkelsterblichkeit. Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift. 80 Jahrgang Heft 31 (1967) S. 250

35 Kraft, H.: Wirksame Blutspiegel durch Aerosoltherapie mit Choromycetin-Succinat beim Hund. Tierärztliche Umschau 17 (1962) S. 278

36 Kraft, H.: mündliche Mitteilung

37 Klosterkötter, W.: Die Resorptionsverhältnisse für Aerosole im Atemtraktus, Zschr. Aerosol-Forsch. 53 (1954) S. 394

38 Kühne, O.: Die antibiotische Behandlung chronisch eitriger bronchopulmonaler Infekte. Dtsch. Med. Wschr. 75 (1950) S. 1366

39 Lang, H., Schettler, G. und Wildhack, R.: Über einen Fall von Agammaglobulinamine und der Verhalten zugeführter radioaktiv markierter Gammaglobuline im Serum. Klinische Wochenschrift 32 (1954) S. 856

40 Landahl, H.D. und Black, T.: Penetration of airborne particulates through the human nose. II. J. Industr. Hygiene & Toxicol. 31 (1949) S. 55

41 Lehmann, G.: Die Funktion der menschlichen Nase als Staubfilter. Arb. Physiol. 7 (1934) S. 167

42 Martin Du Pan, Scheidegger, J., Wenger, P., Koechli, B und Roux, J.: Das Verhalten intramuskulär, intravenös und per os verabreichter Gammaglobuline Blut 5 (1959) S. 104

43 Martini, H.: Richtlinien zur Aerosolbehandlung. Dtsch. Med. Wschr. 78 (1953) S. 1543

44 Martini, H., Rauch und Thumer, W.: Untersuchungen über Procain-Penicillin zur Inhalationsbehandlung. Münch. Med. Wschr. 93 (1951) S. 532

45 Messerklinger, W.: 4. Aerosolkongreß, Bad Lippspringe Schattauerverlag, Stuttgart 1960

46 Meyler, L.: Schädliche Nebenwirkungen von Arzneimitteln Springer Verlag, Wien (1956) S. 270

47 Möller, W.: Penicillin Aerosoltherapie der Luftwege Ärztliche Praxis 4 (1952) H. 45, S. 7

48 Morries, J.A., Cobum, R. und O'Connor, J.R.:
Rapid Protection of Ferrels Against Fully Virulent Distemper Virus with Nebulized Attenualed Distemper. Kreis. Cornell. Vet. 44 (1953) S. 198

49 Nückel, H.: Grundsätzliche Anforderungen an ein Inhalat Zschr. Aerosol-Forsch. 3 (1954) S. 287

50 Neuweiler, W.: Über die intestinale und placentare Resorption des Vitamin A in Form der Arovit Tropfen "Roche". Zeitschrift für Vitaminforschung 26 (1955) S. 87

51 Oldiges, N.: Über die Inhalation von Reinstaerosolen. Eine vergleichende Studie an Kleinnagern. Fortschritte der biologischen Aerosolforschung 1957 - 1961, Schattauer Verlag, Stuttgart.

52 Pattle, R.E.: Die Retention von Gasen und Partikeln in der menschlichen Nase. ref.: Zbl. biol. Aerosolforsch. 9 (1960/61) S. 319

53 Pichlmeier, H.: Die Bedeutung der Atemfrequenz bei der Aerosoltherapie. Med. Dissertation, München 1953

54 Pickroth, G.: Ultraschall- und Düsen-Aerosole in der Medizin. Gustav Fischer Verlag, Jena (1963) S. 9

55 Pilz, W. und Schenk, F.:
Über die Wirkung intramuskulär injizierter öliger Vitamin A Lösungen. Versuch an Ratten, Tierärztliche Umschau 12 (1957) S. 199

56 Scheunert und Trautmann: Lehrbuch der Veterinär-Physiologie. Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg (1957) S. 104, 351

57 Schoop, G.: Das Problem der Vitamin A Versorgung in der präventiven Veterinärmedizin. Tierärztliche Umschau 11 (1956) 281-284

58 Schießle, W.: Über die Vorgänge bei der Inhalation von Aerosolen in der normalen Lunge. Zschr. Aerosol-Forsch. 2 (1953) S. 364

59 Stepp, W., Kuhnau, J. und Schroeder, H.:
Die Vitamine und ihre klinische Anwendung.
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart (1952) S. 60

60 Stieve, F.E.: Medikamente zur Aerosoltherapie
Med. Wschr. 8 (1954) S. 592

61 Stieve, F.E., Dirnagel und Neubig, R.:
Theoretische Überlegungen und neue experimentelle Methoden zur Verfolgung von Mechanismus, Bilanz und zeitlichem Verlauf der Resorption inhalierter Substanzen in Lunge und Tracheobronchialbaum.
Zschr. Aerosol-Forsch. 2 (1953) S. 378

62 Stöckl, W.: Papierelektrophoretische Untersuchungen des Schweineserums. Wiener Tierärztliche Monatsschrift 41 (1954) - S. 140

63 Toth, Bela: Immunisierung gegen Geflügelpest mit Virusnebel. Magyar Allatarvosk Lapjy (ung. vet. med. Blatt) 14 (1959) S. 272

64 van Weigh und Patterson.: The parcentage of particle of different sizes removed from dust-loden air by Breathing I. Indust. Hyg. and Toxicol. 22 (1940) S. 31

65 Zebel, G.: Über Wachstum und Wachstumsgeschwindigkeit von Aerosolen aus wasserlöslichen Substanzen in Abhängigkeit von der relativen Luftfeuchte
Zcht. Aerosol-Forsch. 5 (1956) S. 263

66 Biancini, E.; Tiffeneau, R.:
L'Aerosoltherapie S. 293, ref. Zschr. Aerosol-Forsch. 3 (1954) S. 542

Für die Überlassung des Themas sowie die guten Arbeitsbedingungen an der Medizinischen Tierklinik bin ich Herrn Professor Dr. Dr. h. c. K. Ullrich zu großem Dank verpflichtet.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. H. Kraft für die vielen Anregungen und die mir jederzeit gewährte Unterstützung danken.

Auch Herrn Professor Dr. J. Tiews und seinen Mitarbeitern vom Institut für Physiologie und Ernährung der Tiere möchte ich herzlichst für die wertvolle Mithilfe an meiner Arbeit danken.

Die Firmen La Roche, Asid, Rentschler & Co sowie die Behringwerke haben mir in großzügiger Weise Mittel für die Versuche meiner Arbeit überlassen.

# Lebenslauf

Am 16. Juli 1939 wurde ich, Bernd Haase, als Sohn des Kaufmanns Erich Haase und seiner Ehefrau Lisbeth, geb. Belger, in Langebrück bei Dresden geboren.

Dort besuchte ich von 1945 bis 1949 die Volksschule. 1950 trat ich in die Gisela Oberrealschule in München ein und legte 1960 das Abitur ab. Von 1960 bis 1961 leistete ich Wehrdienst bei der Bundeswehr. Im Wintersemester 1961/1962 begann ich mit dem Studium der Tiermedizin an der Universität München, wo ich auch das Physikum im Jahre 1963 und das Staatsexamen im Jahre 1966 bestand. Von September 1966 bis Juni 1967 war ich als Doktorand an der Medizinischen Tierklinik der Universität München tätig.

Am 1. Juni begann meine Tätigkeit als Praktikant bei Herrn Dr. Linhart, Grafing, bei dem ich zur Zeit als Assistent beschäftigt bin.